Die Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl als Suchtest bei der Diagnostik exokriner Pankreaserkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ulrich Tennie

1977

1978

Aus der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor : Professor Dr. G. Strohmeyer

Die Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl als Suchtest bei der Diagnostik exokriner Pankreaserkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Ulrich Tennie

1977

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Strohmeyer
Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Fritsch

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0021

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

II Material und Methode

1. Prinzip der Chymotrypsin-Bestimmung
2. Reagentien
3. Herstellung der Lösungen
4. Gewinnung des Materials
5. Aufbereitung des Materials
6. Messung der Chymotrypsin-Aktivität
7. Statistische Berechnungen

III Ergebnisse

1. Methode

1.1. Reproduzierbarkeit der titrigraphischen Aktivitätsbestimmung
1.2. Linearität der Eichkurve
1.3. Verdünnung der Stuhlemulsion
1.4. Haltbarkeit von Rinder-Chymotrypsin
1.5. Haltbarkeit der Chymotrypsin-Aktivität in Stuhllösungen
1.6. pH-Optimum
1.7. Einfluß der Calzium-Konzentration
1.8. Interner Standard
1.9. Einfluß der Sedimentation des Stuhlhomogenats

2. Ergebnisse der Messungen

2.1. Normalbereiche
2.2. Vergleich der Normalbereiche I, II und III

2.3. Vergleich der Normalbereiche IV und V

2.4. Vergleich der Normalbereiche I, IV und V

2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Berechnungen

2.6. Die einfache Chymotrypsin-Bestimmung bei verschiedenen gastro-intestinalen Erkrankungen

2.7. Die Chymotrypsin-Bestimmung bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

2.8. Zusammenfassung und Vergleich der Ergebnisse

IV Diskussion

1. Zur Methode

2. Zu den Ergebnissen

3. Zusammenfassung

V Literaturverzeichnis

VI Danksagung

I Einleitung

Die Diagnostik der Erkrankungen des exokrinen Pankreas ist bisher noch nicht befriedigend gelöst. Mit dem Sekretin-Test bzw. kombinierten Sekretin-Pankreozymin-Test (Sk-Pz-Test) steht seit Jahren eine anerkannte Methode zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion zur Verfügung. Der umfangreiche zeitliche und technische Aufwand sowie die nicht unerhebliche Belästigung des Patienten schränken jedoch die Durchführung dieser Untersuchung und ihre häufige Anwendung ein.

Unter vielen Bemühungen, einfachere Verfahren zu finden, hat insbesondere die Bestimmung der Aktivität von Chymotrypsin (CT), einer Pankreasprotease, im Stuhl eine weitere Verbreiterung gefunden. Sie wurde 1963 von Haverback in die klinische Diagnostik eingeführt und hat sich als Suchtest zur Erfassung der exokrinen Pankreasinsuffizienz inzwischen einen Platz in der Pankreasdiagnostik gesichert.

Untersuchungen unter anderem von Goldberg und Wormsley 1970 (30) sowie Goldberg et al. 1972 (29) zeigten, daß die intraduodenale Proteasenausscheidung einen im Vergleich zum Sekretin-Pankreozymin-Test brauchbaren Test zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion darstellt. Sale et al. (51) stellten 1974 fest, daß eine

gute Korrelation zwischen der duodenalen und fäkalen Chymotrypsinausscheidung nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin besteht. Damit eröffnete sich die Aussicht, die Aussagekraft der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl durch Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin zu verbessern. Dies veranlaßte uns, diesen Stimulationstest im Vergleich zu den bisher ohne Stimulation üblichen Messungen der CT-Aktivität im Stuhl zu untersuchen.

Die von Sale et al. vorgeschlagene Messung der CT-Ausscheidung pro 24 Stunden nach vorangehender Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin - ähnlich der Stimulation beim Sk-Pz-Test - wird dabei von uns als CT-Stimulations-Test bzw. kurz als Stimulationstest bezeichnet.

II Material und Methode

1. Prinzip der Chymotrypsin-Bestimmung

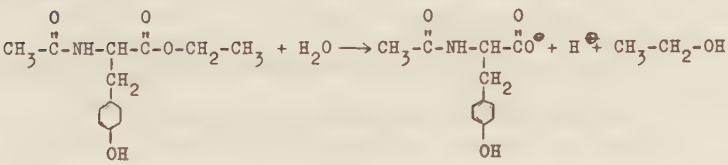
Chymotrypsin, Mol-Gewicht etwa 25000, spaltet als Endopeptidase Peptidbindungen, deren Carboxylgruppe von Tyrosin oder Phenylalanin gestellt wird. Seine esterspaltende Wirkung ist ebenfalls lange bekannt. Neurath und Schwert (42) stellten 1950 eine Liste von spezifischen, synthetischen Substraten für CT zusammen, aus welcher Haverback et al. 1963 (31) Acetyl-l-tyrosinäthylester (ATEE) als Substrat zur CT-Bestimmung im Rahmen eines klinischen Testes auswählten.

1.1. Reaktion

Unter definierten Reaktionsbedingungen (s.u.) katalysiert CT folgende Reaktion:

$$\text{ATEE} + H_2O \longrightarrow \text{Acetyltyrosin} + \text{Äthylalkohol}$$

Formel:



Da unter den von uns gewählten Bedingungen das Substrat weit im Überschuß vorliegt, haben wir es mit einer Reaktion nullter Ordnung zu tun, d. h., die Menge der vorhandenen Enzymmoleküle ist unmittelbar proportional der Menge umgesetzten Substrats und somit in unserem Fall der der äquimolaren Protonen, da bei dem pH von 7,9 eine vollständige Dissoziation von Acetyltyrosin besteht.

Das Prinzip der von uns durchgeführten kinetischen titrimetrischen Bestimmung der Enzymaktivität besteht darin, unter konstanten Bedingungen (Luftdruck, Temperatur) und Substratüberschuß bei konstantem pH die pro Zeit gebildeten Protonen kontinuierlich mit Natronlauge zu titrieren. Das dabei gegen die Zeit registrierte Volumen NaOH stellt graphisch eine Gerade dar, deren Anstieg dem Substratumsatz und damit der Enzymaktivität direkt proportional ist. Die hierfür gebräuchliche Maßeinheit ist die IU (internationale Einheit), wobei eine IU definiert ist als ein µMol umgesetztes Substrat pro Minute.

2. Reagentien

a) CT-Substrat ATEE (z. B. Biochemica Merck. Enzymsubstrate 1974, Art.-Nr. 83)

b) CT-puriss. (CT - z. B. Biochemica Merck Enzyme)

c) gereinigtes Sekretin (Sk) und Pankreozymin-Cholezystokinin (Cck-Pz)
(Sk, Cck-Pz vom GIH, Karolinska Institutet, Stockholm)

d) $MgSO_4$-Lösung 20%ig, $NaHCO_3$-Lösung 5 %ig.

3. Herstellung der Lösungen

a) Substratlösung

ATEE in 0,036 m-Lösung; zur Hälfte des vorgesehenen Volumens gelöst in Methanol, aufgefüllt mit 0,01 m Tris-Lösung.

b) CT-Puffer-Lösung

0,005 M Tris; 0,5 M NaCl; 0,005 M $CaCl_2$: Aqua dest.

ad 1 l, auf pH 8.0 einstellen mit 1 n HCl.

c) CT - Stammlösung

Herstellung einer 100 mg%igen Stammlösung (100 mg Chymotrypsin ad 100 ml Lösungsmittel)

Lösungsmittel: 0,005 M $CaCl_2$; 0,005 M HCl: Aqua dest. ad 1 l.

d) CT - Gebrauchslösungen

Herstellung von verschiedenen CT-Gebrauchslösungen aus der Stammlösung in absteigenden Konzentrationen:

20 ml Stammlösung ad 100 ml = 20 mg % CT

10 ml Stammlösung ad 100 ml = 10 mg % CT

5 ml Stammlösung ad 100 ml = 5 mg % CT

2 ml Stammlösung ad 100 ml = 2 mg % CT

Verdünnungslösung: 0,005 n HCl.

e) Sekretin-Pankreozymin-Infusionslösung

1 Ampulle Sekretin und Pankreozymincholecystokinin enthält 80 klinische Einheiten. Der Inhalt der Ampullen wird in physiologischer Kochsalzlösung in der Gestalt gelöst, daß eine kontinuierliche Infusion von gleichzeitig je einer klinischen Einheit Sekretin und Pankreozymin-Cholocystokenin pro kg Körpergewicht pro Stunde erfolgen kann.

3. Gewinnung des Materials

a) Für die CT-Bestimmung ohne Stimulation

Aus einer Stuhlportion werden an verschiedener Stelle zwei Proben, ca 4 - 8 g, entnommen. Nach Möglichkeit

sollen die Proben sofort verarbeitet oder tiefgefroren werden; eine Lagerung bis zu maximal zwei Tagen bei Zimmertemperatur verursacht in der Regel keinen signifikanten Aktivitätsverlust (siehe III, 1.5.).

b) Für den Stimulationstest

Nach entsprechender Vorbereitung - ab Vorabend des Tests nüchtern bleiben, abends 20 Uhr und morgens 7 Uhr je zwei Glycerin-supp. à 2 g - trinkt der Patient je einmal 40 ml 20 % $MgSO_4$-Lösung und 100 ml 5 % NaHCO-Lösung vor und nach einer Infusion von simultan einer klinischen Einheit Sekretin und Pankreozymin-CcK pro kg Körpergewicht pro Stunde über eine Infusionsdauer von insgesamt 50 Minuten.

Danach sammelt der Patient den Stuhl über 24 Stunden. Als Stuhlmarkierung dienen ca 150 g Heidelbeeren, die der Patient zusätzlich zu seinem Frühstück zu sich nimmt. Die weiteren Mahlzeiten werden wie gewohnt eingenommen.

c) Für die Messung der CT-Tagesausscheidung ohne Stimulation.

In Zusammenarbeit mit der 1. Medizinischen Klinik der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf verwerteten wir Stuhlproben, die im Rahmen dort durchgeführter Stuhlfettbestimmungen aus drei hintereinander gesammelten Eintagesstuhlportionen sowohl von Normalpersonen als auch von Patienten stammten. Jeweils zwei Proben von 1., 2. und 3. Tag der Sammelperiode wurden nach Homogenisation dort abgefüllt, eingefroren und später von uns verarbeitet.

In jedem Falle sollen vor Entnahme der Stuhlproben eventuell

eingenommene pankreasfermenthaltige Präparate für mindestens drei Tage abgesetzt werden.

5. Aufbereitung des Materials

a) Aufbereitung der Stuhlproben

Einer Stuhlprobe von ca 2 - 4 g Gewicht wird auf einer Präzisionswaage vorgekühlte (ca 4°C) 0,9 % NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10 zugesetzt. Danach wird das Gemisch im Eisbad mit einem Ultra-Turrax (Fa. Jahnke u. Kunkel) über insgesamt 4 Min. homogenisiert.

Die Homogenisation erfolgt anfänglich für 2 min. mit geringer Umdrehungszahl (ca 300 - 400/min.), weitere 1,5 min. bei ca 1000 Umdrehungen pro min. sowie schließlich für 0,5 Min. bei ca 2000 Umdrehungen pro Minute. Anschließend wird das Homogenat durch eine doppelte Lage von Verbandsgaze filtriert. Die Temperatur im Homogenat beträgt dabei nie mehr als 12°C.

Sind nach der Homogenisation noch grobe, nicht zerkleinerte Stuhlpartikel zu erkennen, kann der Vorgang wiederholt werden, bis die Stuhlemulsion makroskopisch homogen erscheint.

Die so hergestellte Emulsion kann im Anschluß daran nach 30-minütiger Wartezeit gemessen oder sofort bei - 32 °C eingefroren werden.

b) Aufbereitung des über 24 Stunden gesammelten Stuhls

Sofort nach Ende der Sammelperiode wird die gesamte Stuhlmenge gewogen und mit Hilfe eines Ultraturrax (Fa. Jahnke u. Kunkel) homogenisiert (Grobhomogenisation).

Je nach Beschaffenheit des Stuhls - flüssig oder geformt -

ist ein Zusatz von ebenfalls 4°C künler 0,9 % NaCl für eine gleichmäßige Homogenisation erforderlich. Die Homogenisation erfolgt über 3 Minuten bei ca 1500Touren pro Minute. Die Temperatur liegt dabei immer unter 17°C.

Anschließend werden 2 - 4 Proben von ca 15 g entnommen. Die Weiterverarbeitung erfolgt wie unter 5 a) angegeben; das Verdünnungsverhältnis beträgt jedoch 1:2, da der grobhomogenisierte Stuhl durch die Zugabe von 0,9 % der Kochsalzlösung schon flüssig ist.

6. Messung der CT-Aktivität

Für die kinetische, titrimetrische Enzymbestimmung verwenden wir eine automatische Titrationsapparatur (Typ Titrigraph -"Radiometer"Kopenhagen und ATEE als Substrat).

6.1. Apparateinstellung

a) Meßeinstellung

Fixierter pH(Endpoint): 7.9

Reaktionstemperatur: 25°C

b) Gerät (Titrigraph SBR 2c; Titrator TTT2)

- Mikrobürette à 0,25 ml
- Titrationsflüssigkeit: 0,1 n NaOH
- Recording: pH-Stat
- Titration: up scale
- Set Endpoint: pH 7.9
- Range: 4-11
- Proportional Band: 0,05

- Delay of shut off: oo
- Chart of calibration: .5
- Chart feed (Papiervortrieb): 1/6min. - 5 min./cm

c) Wasserbad auf 25 °C

6.2. Reaktionsgemisch

a) 8 ml Puffer und 5ml ATEE-Lösung werden ins Reaktionsgefäß abgefüllt. Diese Lösung wird über ca 5 Min. im Wasserbad bei 25°C thermostatisiert.

b) 0,5 ml Stuhlemulsion wird beigefügt, der pH des Gemisches wird auf pH 8,0 eingestellt. Rührwerk und pH-Meter werden eingestellt.

c) Beginn der automatischen Titration durch Einschalten des Titrigraphschreibers.

6.3. Reaktionsbedingungen

Um eine exakte, reproduzierbare Messung zu erreichen bei geringem Zeitaufwand, strebten wir eine Messung unter folgenden Bedingungen an:

- chart feed: 1 - 0,5 min/cm
- speed: 40 - 80
- Vol. der Stuhlemulsion: 0,1 - 1,0 ml
- Anstieg der registrierten Geraden $\tan\alpha$: $1 < \tan\alpha < 3$

Durch entsprechendes Variieren des eingesetzten Volumens der Stuhlemulsion konnten diese Bedingungen bis auf die Fälle sehr niedriger Aktivitäten eingehalten werden.

6.4. Auswertung

Aus der unter diesen Bedingungen automatisch registrierten

Kurve kann auf einfachem rechnerischem Wege die Enzymaktivität in IU pro Gramm Feuchtstuhl berechnet werden.

Da die Registrierbreite des Schreibers 25 cm beträgt, ergibt sich bei Verwendung einer 0,25 ml fassenden Bürette, gefüllt mit 0,1 n NaOH:

- 1 cm registriertes Volumen entspricht 0,01 ml 0,1 n NaOH = 1 µMol NaOH.

Je nach eingestellter Papiergeschwindigkeit entspricht 1 cm Papiervorschub 1/6 bis 5 Min.

Beträgt also ein gewählter Papiervortrieb (chart feed), allgemein z min pro cm, so folgt für die pro Minute umgesetzte Menge an NaOH:

- Verbrauch $V = \frac{\text{cm registriertes Volumen}}{\text{cm registrierte Zeit} \times z}$ µMol NaOH/min.

Nach 1.1. entspricht der Verbrauch von 1 µMol NaOH bei konstantem pH dem Umsatz von 1 µMol ATEE, da durch dessen enzymatische Spaltung 1 µMol Protonen freigesetzt wird.

Der Umsatz von 1 µMol Substrat pro Minute entspricht 1 IU (internationale Einheit) Enzymaktivität, was ermöglicht, den o. a. Zahlenwert für den Verbrauch an NaOH sogleich als Enzymeinheiten anzugeben.

Endgültig wird die Enzymaktivität pro Gramm Feuchtstuhl angegeben, indem man den erhaltenen Verbrauch NaOH zahlenmäßig noch durch das eingesetzte Volumen Stuhlemulsion in ml, sowie durch den verwendeten Verdünnungsfaktor, im allgemeinen 1:10, dividiert.

Die endgültige Formel für die Berechnung der hydrolytischen Aktivität (A) von CT pro Gramm Feuchtstuhl stellt sich unter unseren Versuchtsbedingungen also wie folgt dar:

$- A = f \cdot \frac{V}{k \cdot v}$ in IU/g Feuchtstuhl, wobei v (in ml) das eingesetzte Volumen Stuhlemulsion, k den Verdünnungsfaktor (z. B. 1:10) und f den Titer der Natronlauge nach Titration mit 0,1 n Oxalsäure bedeutet.

6.5. Verwendung der Rinder-CT-Gebrauchslösungen

Setzt man, wie o. a., jeweils 0,1 ml der verschiedenen nach 3.c) hergestellten Gebrauchslösungen in den Reaktionsansatz ein, so erhält man in einem Bereich von 2-20 µg eingesetztem Rinder-CT zwischen dem gemessenen Substratumsatz und der Menge an zugefügtem Enzym eine lineare Beziehung, von Amman in seiner Methodikbeschreibung 1974 (1) auch "Eichkurve" genannt(Abb.1).

Viele Autoren errechnen über sie die Menge des im Stuhl enthaltenen Chymotrypsins, indem der jeweils gemessene Verbrauch an NaOH der entsprechenden Menge an bovinem CT gegenübergestellt wird. Die Angabe erfolgt nach Berücksichtigung der gegebenen Verdünnung in µgCT pro Gramm Feuchtstuhl.

Wir benutzen die CT-Gebrauchslösungen demgegenüber nicht als Maß der Stuhl-CT-Aktivität, sondern in der Konzentration 20 mg% nur als Qualitätskontrolle.

Unter unseren Bedingungen entspricht eine internationale Einheit 4,2 µg käuflichem Rinder-CT.

7. Statistische Berechnung

Die statistischen Berechnungen wurden unter der Annahme durchgeführt, daß die jeweiligen Stichproben angenähert logarithmisch- normal verteilt sind. Zur Prüfung dieser Voraussetzung wurde eine graphische Darstellung der betrachteten Stichprobenwerte in ein logarithmisch geteiltes Wahrscheinlichkeitsnetz vorgenommen. (Abb. 9 u. 10).
In diesem Wahrscheinlichkeitsnetz liegen die bei den oberen Klassengrenzen abgetragenen Summenhäufigkeitsprozente der betrachteten Verteilungen im 10 - 90 % Intervall annähernd auf einer Geraden, die sich fast mit der Summenlinie deckt, welche sich aus den errechneten Parametern zeichnen läßt. Dies gilt für alle untersuchten Stichproben I - V.
Damit wurde gezeigt, daß die Ausscheidung von CT im Stuhl einem logarithm.-normalen Verteilungstyp folgt. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch andere Autoren (8, 16, 38, 53).
Nach Transformation der Werte für die CT-Aktivität (IU/g) in dekadische Logarithmen wurden auf diese die gebräuchlichen statistischen Verfahren angewandt.
Im einzelnen benutzen wir:

- Toleranzbereichsfeststellung zur Festlegung der Normalbereiche [1]
- den F-Test zur Varianzprüfung auf Homogenität [2]
- den Zweistichproben-t-Test für unabhängige Zufallsstichproben zur Mittelwertprüfung auf Homogenität [3]
- das Verfahren nach WELCH zur Prüfung der Gleichheit

von Mittelwerten bei ungleicher Varianz [4].

Die jeweiligen Prüfgrößen entnahmen wir statistischen Tabellen aus "Documenta Geigy", 7. Aufl., Basel 1968. (7)

1: (6) Seite 170, Abschn. 13 b; Seit 156, Abschn. 450 u. 454.

2: (7) Seite 206.

3: (7) Seite 210

4: (7) Seite 212

III Ergebnisse

1.) Methode

1.1. Reproduzierbarkeit der titrigraphischen Aktivitätsbestimmung

a) für Rinder-CT (Eichkurve)

In den Reaktionsansatz eingesetzte Mengen von 5 µg, 10 µg, 20 µg ergaben bei fünf Messreihen mit durchschnittlich n = 8 Messungen einen Variationskoeffizienten V = 3,1 % (s. Abbildung 1).

b) für Stuhl-CT

Vier Messreihen (n = 8 Messungen) von vier Stuhlemulsionen mit der durchschnittlichen Aktivität von 42,3 IU/g ergaben einen Variationskoeffizienten von V = 4,6 %.

1.2. Linearität der Eichkurve (s. 6. 5.)

Die Beziehung zwischen eingesetzter Menge Rinder-CT und dem Substratumsatz in Mikro-Mol/min. verläuft in dem Bereich von 1 - 20 µg eingesetztem Enzym annähernd linear (Abb. 1).

1.3. Verdünnung von Stuhlemulsion

Vermindert man durch geeignete Verdünnung die zum Reaktionsansatz zugegebene Menge an Stuhl-CT. so erhält man über einen Verdünnungsbereich von zirka einer Zehnerpotenz eine lineare Beziehung zwischen zugegebener Enzymmenge und Substratumsatz in µMol/min. (Abb. 2).

1.4. Haltbarkeit von Rinder-CT

Die Stammlösung Rinder-CT in der Konzentration von 1oo mg % sowie die jeweiligen Gebrauchslösungen sind im Kühlschrank bei ca + 4 bis + 9 ° C bis zu drei Monaten ohne Aktivitätsverlust haltbar.

1.5. Haltbarkeit der CT-Aktivität in Stuhlproben

a) bei Zimmertemperatur

Die Aktivitätsabnahme von CT im Stuhl in der Zeit kann von Probe zu Probe erheblich variieren. Im Mittel verloren wir bei 17 Proben, die über einen Zeitraum von vier Tagen thermostatisiert im Wasserbad bei 25° aufbewahrt wurden, 12 % der ursprünglichen Aktivität, die Variationsbreite (R) betrug 0 - 26 %.

Den Aktivitätsabfall von CT über einen Zeitraum von 11 Tagen bei fünf Stuhlproben stellt Abb. 3 dar.

Für praktische Zwecke läßt sich jedoch sagen, daß angesichts der enormen biologischen Schwankungen eine Aufbewahrung der Stuhlproben bei Temperaturen über 25°C über 1 - 2, maximal drei Tage noch tolerabel ist; falls die dann gemessene Aktivität jedoch im pathologischen Bereich liegt, sollten auf jeden Fall Kontrollmessungen angeschlossen werden.

b) Bei Kühlschranktemperatur (4 - 9°C) nach Aufbewahrung über vier Tage bei 9°C ließ sich bei siebzehn Stuhlproben nur ein Aktivitätsverlust von im Mittel 2,4 % ermitteln (R = 6 % bis - 17 %), der eine Lagerung im Kühlschrank über einen kurzen Zeitraum (ca.eine Woche)

noch als unbedenklich erscheinen läßt.

c) Im Tiefkühlschrank

Eine Lagerung im Tiefkühlschrank kann über mehrere Monate unbedenklich vorgenommen werden, da die Aktivität in der Probe praktisch konstant bleibt. Nach dreimonatiger Lagerung zeigten 11 Proben einen mittleren Aktivitätsabfall von 1,7 %. (R = +2,5 bis - 6 %)

d) Wiederholtes Auftauen und Wiedereinfrieren

Je einmaliges Wiederauftauen und Einfrieren pro Tag bei vier Stuhlproben führte nach fünf Tagen zu einem mittleren Aktivitätsverlust von 21 % (R = - 15 bis - 32 %)

1.6. pH-Optimum

Das pH - Optimum von CT liegt bei pH: 9,0 (Abb. 4). Wir führten unsere Messungen jedoch bei pH 7,9 durch, da in diesem zwar nicht optimalem Bereich der Einfluß des aus der Luft über dem Reaktionsgemisch absorbierten CO_2 praktisch zu vernachlässigen ist.
Der scheinbare Substratumsatz beträgt in diesem Fall ca o,o3 µMol/min. Unter N_2 -Begasung des Reaktionsgemisches ohne zugesetztes Enzym ändert sich das pH nicht.

Bei N_2 -Begasung lassen sich auch bei pH 9,0 stationäre Bedingungen erreichen.

1.7. Einfluß der Calcium - Konzentration

Die Abhängigkeit der CT-Aktivität von der Calcium-

konzentration im Reaktionsansatz ist nur mäßig ausgeprägt (Abb. 5). Ein Absinken der Calciumkonzentration um 2 bis drei Zehnerpotenzen unter den bei unseren Versuchsbedingungen gegebenen Wert von 2,08 Mol/l führt nur zu einem relativ geringfügigen Absinken der CT-Aktivität um ca 20 %.

1.8. Interner Standard

Zur Ermittlung der Wiederfindungsquote führten wir acht Messungen mit einem Einsatz von je 1,0 ml einer Stuhllösung niedriger Aktivität ($A < 20$ IU/g) und je 0,1 ml einer Stuhllösung mit hoher Aktivität ($A > 100$ IU/g) durch.
Die Wiederfindungsquote des insgesamt eingesetzten Enzyms betrug im Mittel 88 % der addierten Einzelaktivitäten (R = 75 % - 98 %).
Setzten wir zu der schwach aktiven Stuhllösung jedoch o,1 ml 10 mg %ige Rinder-CT-Gebrauchslösung zu, so erreichten wir eine Wiederfindungsquote von im Mittel 1o3,6 % (R = 107,6 % bis 96 %).

1.9. Einfluß der Sedimentation des Stuhlhomogenats

Läßt man das Stuhlhomogenat ein bis zwei Stunden in einem Röhrchen stehen, findet bereits eine mit bloßem Auge sichtbare Trennung der Emulsion in ein Sediment gröberer Bestandteile und einen meist noch getrübten Überstand statt. Um eine schärfere Trennung

zu erreichen, zentrifugierten wir die Röhrchen über eine Stunde bei von üblichen Laborzentrifugen geleisteten 2100 g. Danach maßen wir die CT-Aktivität im Überstand und verglichen sie mit der vor Zentrifugation in der Emulsion gemessenen Aktivität.
Die Wiederauffindungsquote im Verhältnis zur Aktivität in der Emulsion schwankt zwischen 2,3 % und 39 %, im Mittel liegt sie bei 16 %.
Der infolge der Zentrifugation im Überstand eingetretene Aktivitätsverlust ist also bedeutend und dazu im einzelnen nicht vorhersehbar. Deswegen ist eine Messung der CT-Aktivität in der Emulsion notwendig.

2. Ergebnisse der Messungen

Es wurden die Normbereiche der CT-Aktivität bzw. der CT-Tagesausscheidung für die verschiedenen Versuchsbedingungen erstellt.

- Normbereich I : Bei 30 Normalpersonen (Probanden und Patienten ohne erkennbare gastroenterologische Krankheit) wurden 62 zufällig entnommene Stuhlproben untersucht. Diese 62 CT-Konzentrationswerte wurden zur Aufstellung des Normbereiches verwandt (Abb. 6).
- Normbereich II : Bei 30 Normalpersonen wurde während eines Zeitraumes von drei Tagen der Stuhl täglich gesammelt und homogenisiert. Aus jeder Tagesstuhlportion wurde nach Homogenisation eine Stuhlprobe entnommen und deren CT-Gehalt bestimmt. Aus diesen insgesamt 83 CT-Aktivitätsmessungen wurde der Normbereich erstellt.
- Normbereich III: Aus den 83 Einzelproben von Normbereich II wurde die über drei Tage gemittelte CT-Konzentration im Stuhl nach Homogenisation pro Proband errechnet. Diese 30 Werte ergaben Normbereich III.
- Normbereich IV : Unter Zuhilfenahme des täglichen Stuhlgewichtes wurde aufbauend auf die Werte

der Tages-CT-Konzentration von Normbereich II die Tages-CT-Ausscheidung ermittelt. Diese Werte über die Sammelperiode von drei Tagen gemittel ergaben die mittlere tägliche CT-Ausscheidung ohne Stimulation, Normbereich IV (Abb. 7).

- Normbereich V : Er umfaßt die CT-Tagesausscheidung von 13 Normalpersonen nach vorangehender Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin (Abb. 8).

Normale CT-Werte bei Patienten mit sicherer exokriner Pankreasinsuffizienz werden als falsch-normal bzw. als falsch-negativ, erniedrigte Werte bei Patienten ohne nachgewiesene exokrine Pankreasinsuffizienz als falsch-pathologisch bzw. falsch-positiv bezeichnet. Dabei repräsentiert ein Wert die Messung der CT-Konzentration einer Probe bzw. die Mittelung über mehrere Proben , falls vorhanden.

2.1. Normalbereiche

Bei der Berechnung der Normalbereiche, sowie bei dem im Folgenden angewandten statistischen Tests, gingen wir bei jeder untersuchten Stichprobe von der Voraussetzung aus, daß es sich jeweils um einen logarithmisch-normalen Verteilungstyp handelt (siehe II 7.).

Da die Existenz einer krankhaften Hypersekretion des exokrinen Pankreas von den meisten Autoren abgelehnt wird und wir uns nur für die verminderte Pankreassekretion interessieren, geben wir die Normbereiche mit einseitiger Untergrenze an.

Aus den vorliegenden Stichprobenumfängen schätzen wir denjenigen Bereich mit einseitiger unterer Grenze, in welchen durchschnittlich $100 \cdot \beta$ % der Grundgesamtheit fallen, wobei $\beta = 0{,}95$ sei.

Diese Schätzung des Umfanges einer Grundgesamtheit heißt Toleranzbereich ohne Vertrauenswahrscheinlichkeit und wird generell zur Bestimmung von biologisch-medizinischen Normalbereichen benutzt.

Aus den Stichprobenparametern Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s, bzw. in unserem Fall den Logarithmen $\bar{x}_{lgx_i}$ und s_{lgx_i} errechnet sich die untere Grenze L der Toleranzbereiche T nach der Beziehung:

$$- L(\text{einseitig-untere Grenze von T}) = \bar{x}_{lgx_i} - k \cdot s_{lgx_i} \,,$$

wobei k mit $\beta = 0{,}95$ vom jeweiligen Stichprobenumfang N abhängt nach der Beziehung

$$- k = t_{o,95\ (einseitig);N-1} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{N}}$$

t ist aus den Tabellen der Student-t-Verteilung für die angegebenen Bedingungen abzulesen.

Die endgültigen Normalbereiche erhalten wir nach delogarithmieren der auf obigem Wege errechneten unteren Schranken L:

$$L = \text{antilog}\ (\bar{x}_{lgx_i} - k \cdot s_{lgx_i})$$

Den oft angegebenen $x \pm 2s$-Bereich verwenden wir zur Festlegung der unteren Normgrenze dagegen nicht. Abgesehen davon, daß der für uns in Frage kommende x-2s-Bereich der logarithmierten Werte in dieser Form den Umfang der Stichprobe nicht mit berücksichtigt, stellt der so geschätzte Bereich infolge Wegfalls der oberen Grenze mehr als die üblichen 95 % der Grundgesamtheit, genau 98,1 % dar.

Damit stiege gleichermaßen die Wahrscheinlichkeit, pathologische Werte als normal einzustufen, also der Anteil der falsch negativen Ergebnisse, womit die Treffermöglichkeit der Teste beeinträchtigt würde.

Trotzdem haben wir die x-2s-Werte für alle Normbereiche zum Vergleich angegeben im Anschluß an die Berechnungen der Normbereiche I - V.

Die hierfür geltende Beziehung ist:

$$- L_{2\,s} = \text{antilg}\,(\bar{x}_{lgx_i} - 2\,s_{lgx_i})$$

Die geschätzten Parameter der Verteilung ergeben sich alsdann für Mittelwert, Median und Varianz aus folgenden Beziehungen:

- Median = antilg $(\bar{x}_{lgx_i})$

- Mittelwert = antilg $(\bar{x}_{lgx_i}) + 1{,}1513 \cdot s^2_{lgx_i}$

- Varianz = antilg $(s^2_{lgx_i})$ bzw. lg-Varianz = $s^2_{lgx_i}$

Der zu $\bar{x}$ unsymmetrische 95 % - Vertrauensbereich für den wahren Mittelwert μ errechnet sich nach:

- 95 % - VB: antilg $(\bar{x}_{lgx_i} \pm t_{n-1;\,0{,}05} \cdot \sqrt{s^2_{lgx_i}/N})$

2.1.1. Normbereich I für die CT-Aktivität/g Feuchtstuhl bei 62 Stuhlproben von 30 gastoenterologisch unauffälligen Normalpatienten (N = 62)

a) Geschätzte Parameter der Verteilung

- Median = antilg (1.864) = 73,1 IU/g Feuchtstuhl
- Mittelwert = antilg (1.9711) = 93,56 IU/g
- lg-Varianz = 0,09302
- 95 % VB : antilg (1,7685 $\leq$ = lg μ = 1,941)

bzw. 61,2 $\leq$ = μ $\leq$ 87,4 IU/g.

b) Aus den Parametern errechneter Normbereich I mit der unteren Schranke L_1 :

- L_1 = antilg (1.350) = 22,4 IU/g Feuchtstuhl.

Der Normbereich erstreckt sich also bis zur unteren Grenze von 22,4 bzw. abgerundet 22 IU/g Feuchtstuhl. Fällt ein Wert im Mittel unter diese Grenze, so bezeichnen wir ihn als pathologisch.

Die gleiche Berechnung für k mit β = 0,99 einseitig ergibt eine untere Grenze L_2 von:

- L_2 = 11,1 $\approx$ 11 IU/g.

Für k mit β = 0,9995 ist L_3 :

- L_3 = 6,32 $\approx$ 6 IU/g

Hier wie im Folgenden bezeichnen wir Werte, welche L_1 unterschreiten als pathologisch oder herabgesetzt, Symbol (↓); Werte die L_2 unterschreiten als stark herabgesetzt mit (↓↓) und Werte, die unter L_3 liegen mit (↓↓↓).

Die repräsentierte Grundgesamtheit oberhalb von L umfaßt also für:

- L_1 durchschnittlich 95 %
- L_2 " 99 %
- L_3 " 99,95 %

2.1.2. Normbereich II für die CT-Aktivität von Stuhlproben, die nach Homogenisation einer Tagesstuhlmenge derselben entnommen wurden (Sammelperiode drei Tage) N = 83 Tagesstuhlportionen von 30 Probanden.

a) Geschätzte Parameter der Verteilung:

- Median = antilg (1.9091) = 81,1 IU/g
- Mittelwert = antilg (1.9814) = 95,8 IU/g
- lg-Varianz = 0,06283
- 95 % - VB : antilg (1.8544 $\leq$ lg $\mu \leq$ 1.9638), bzw.

$$71{,}5 \leq \mu \leq 92 \text{ IU/g}.$$

b) Aus den Parametern berechneter Normbereich II mit den unteren Grenzen analog 2.1.1. b) :

- L_1 = 30,9 $\approx$ 31 IU/g
- L_2 = 17,5 $\approx$ 18 IU/g
- L_3 = 11,2 $\approx$ 11 IU/g

2.1.3. Normbereich III für die CT-Aktivität von Stuhlproben, Werte wie für Normbereich II, jedoch über 72 h gemittelt. N = 30

a) Geschätzte Parameter der Verteilung:

- Median = antilg (1.8885) = 77,4 IU/g
- Mittelwert = antilg (1.949) = 88,9 IU/g
- lg-Varianz = 0.05271
- 95 % - VB : antilg (1.8028 $\leq$ lg $\mu \leq$ 1.9742),

bzw. $63{,}5 \leq \mu \leq 94{,}2$ IU/g

b) Aus den geschätzten Parametern berechneter Normbereich III mit den unteren Grenzen :

- L_1 = 31,04 $\approx$ 31 IU/g
- L_2 = 17,6 $\approx$ 18 IU/g
- L_3 = 10,8 $\approx$ 11 IU/g

2.1 4. Normbereich IV für die CT-Aktivität pro 24 h in kU = IU x 1000 pro 24 h, berechnet aus der CT-Aktivität der Probe multipliziert mit dem Stuhlgewicht/24 h in g, gemittelt über eine Sammelperiode von drei Tagen (N=30)

a) Geschätzte Parameter der Verteilung:

- Median = antilg (0.96999) = 9,22 kU/24 h
- Mittelwert = antilg (1.099) = 12,6 kU/24 h
- lg-Varianz = 0.11221
- 95 % - VB : antilg ($0.845 \leq \lg \mu \leq 1.0951$,

  bzw. $7,0 \leq \mu \leq 12,45$ kU/24 h

b) Aus den geschätzten Parametern errechneter Normbereich IV mit den unteren Grenzen:

- L_1 = 2,46≈2,5 kU/24 h
- L_2 = 1,07≈1,1 "
- L_3 = 0,52≈0,5 "

2.1.5. Normbereich V für die CT-Aktivität pro 24 h nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin (Stimulationstest in kU/24 h bei 13 Patienten (N = 13)

a) Geschätzte Parameter der Verteilung:

- Median = antilg (1.2061) = 16,1 kU/24 h
- Mittelwert = antilg (1.3335) = 21,6 kU/24 h
- lg-Varianz = 0.11067
- 95 % - VB : antilg ($1.0051 \leq \lg \mu \leq 1.4071$,

bzw. $10,1 \leq \mu \leq 25,5$ kU/24 h

b) Aus den geschätzten Parametern berechneter Normbereich V mit den unteren Grenzen:

- L_1 = 3,90 ≈ 3,9 kU/24 h
- L_2 = 1,42 ≈ 1,4 "
- L_3 = 0,52 ≈ 0,5 "

2.1.6. 2s-Bereiche der Normbereiche I bis V

a) 2s- Bereich für Normbereich I

Der x-2s-Bereich umfaßt eine Schätzung der Grundgesamtheit bis einschließlich der unteren Grenze L_{2s}:

- L_{2s} = antilg $(\bar{x}_{lgx_i} - 2s_{lgx_i})$
- L_{2s} = antilg (1.864- 2 x 0.305)
- L_{2s} = 17,95 IU/g Stuhl

b) 2s-Bereich für Normbereich II

Für den x-2s-Bereich errechnet sich die untere Grenze $L_{2s\ 2}$: (analog Normbereich I)

- L_{2s} = antilg (1.4078)
- L_{2s} = 25,57 IU/g

c) 2s -Bereich für Normbereich III

Analog ergibt sich für L_{2s}:

- L_{2s} = antilog (1.4293)
- L_{2s} = 26,87 IU/g

d) 2s-Bereich für Normbereich IV

Die Berechnung für L_{2s} ergibt:

- L_{2s} = antilog (0.30003)
- L_{2s} = 2,00 kU/24 h

e) 2s -Bereich für Normbereich V

Die Berechnung ergibt für L_{2s}:

- L_{2s} = antilog (0.54076) = 3,47 kU/24 h

2.2. Vergleich der Normbereiche I, II und III

Für die im Folgenden angestellten statistischen Berechnungen werden immer die geschätzten Parameter der lg-transformierten Stichproben verwandt, also $\bar{x}_{lgx_i}$ und $s^2_{lgx_i}$; Der Übersichtlichkeit halber wird jedoch auf eine ständige Kenntlichmachung dieses Sachverhaltes verzichtet, mit $\bar{x}$ sei also im weiteren immer $\bar{x}_{lgx_i}$, mit s^2 immer $s^2_{lgx_i}$ gemeint.

Bei der Betrachtung der Parameter der Normbereiche I, II und III fällt sofort folgendes ins Auge: Während die Varianzen:

- s_1^2 = 0.09302
- s_2^2 = 0.06283
- s_3^2 = 0.05271

in dieser Reihenfolge eine absteigende Tendenz zeigen, liegen die jeweiligen Mittelwerte:

- $\bar{x}_1$ = 1.864
- $\bar{x}_2$ = 1.9091
- $\bar{x}_3$ = 1.8885

relativ eng zusammen und überschneiden sich mit ihren Vertrauensbereichen.

Zur Prüfung der Vermutung, daß der Unterschied der Varianzen signifikant ist, wenden wir den F-Test an und wollen die Nullhypothese $H_o : s_1^2 = s_2^2$ mindestens auf dem 5 % - Signifikanzniveau ablehnen.

2.2.1. Prüfung der Varianzen s_1^2 von Normbereich I und s_2^2 von Normbereich II auf Homogenität

Die Prüfgröße $\hat{F}$ errechnet sich aus folgender Beziehung:

$$\hat{F} = \frac{s_1^2 \text{ mit } FG_1 = n_1 - 1 = 61}{s_2^2 \text{ mit } FG_2 = n_2 - 1 = 82}$$

$$\hat{F} = \frac{0{,}09302}{0{,}06283} = 1{,}4805 \tilde{=} F_{60;80;p \,\hat{=}\, 0{,}05} = 1{,}48$$

H_0 läßt sich also auf dem geforderten Signifikanzniveau nicht ablehnen, da $\hat{F}$ nicht eindeutig kleiner als die verwendete Prüfgröße F ist. Der Unterschied der beiden Varianzen ist somit nicht signifikant.

2.2.2. Prüfung der Varianzen s_1^2 von Normbereich I und s_3^2 von Normbereich III auf Homogenität

Die Berechnung erfolgt analog 2.2.1.

$\hat{F} = 1{,}765 > F_{60;29;p = 0{,}05} = 1{,}57$

Die betrachteten Varianzen sind in diesem Falle nicht mehr homogen, sondern unterscheiden sich signifikant.

2.2.3. Prüfung der Varianzen s_2^2 von Normbereich II und s_3^2 von Normbereich III auf Homogenität

$\hat{F} = 1,192 < F_{80,29,\ p\ =\ 0,05} = 1,73$

Die Nullhypothese kann in diesem Falle nicht abgelehnt werden, der Unterschied der beiden Varianzen ist nicht signifikant.

2.2.4. Prüfung der empirischen Mittelwerte $\bar{x}_1$ von Normbereich I und $\bar{x}_3$ von Normbereich III auf Homogenität

Obwohl sich die betrachteten Mittelwerte mit ihren jeweiligen 95 % - VB überschneiden, läßt sich daraus nicht das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes ableiten. Deswegen führen wir konkret die Prüfung der Nullhypothese durch; das geforderte Signifikanzniveau sei wiederum p = 0,05.

Da im vorliegenden Fall die Varianzen der betrachteten Stichproben nicht homogen sind (siehe 2.2.1.), verwenden wir den von W E L C H vorgeschlagenen Prüfquotienten $\hat{t}$:

$$\hat{t} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

der auf die t-Verteilung zurückführt mit angenähert ν

$$\nu = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1+1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2+1}} - 2$$

Freiheitsgraden

Ist nun der errechnete Prüfquotient $\hat{t} < t_{\mu;\ p = 0,05}$, so kann die Nullhypothese auf Homogenität der Mittelwerte nicht abgelehnt werden.

Die Rechnung für $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ ergibt nun:

- $\hat{t} = 0,425$ mit den Freiheitsgraden $\mu = 69$

Da $t_{69;0,05} = 1,995 > \hat{t}$, kann H_0 auf dem geforderten Signifikanzniveau nicht verworfen werden. Der Unterschied der betrachteten Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_3$ ist somit nicht signifikant.

2.2.5. Prüfung der Mittelwerte $\bar{x}_2$ von Normbereich II und $\bar{x}_3$ von Normbereich III auf Homogenität

Da in diesem Falle die zugehörigen Varianzen homogen sind, verwenden wir zur Prüfung der Nullhypothese den Zweistichproben-t-Test für unabhängige Zufallsstichproben mit der Prüfgröße

$$\hat{t} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{n_1+n_2}{n_1 \cdot n_2} \cdot \frac{(n_1-1)\ s_1^2 + (n_2 - 1)\ s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

und den Freiheitsgraden $\nu = n_1 + n_2 - 2$.

Die Berechnung ergibt:

- $\hat{t} = 0,396 < t_{111;\ 0,05} = 1.9816$

Ein signifikanter Mittelwertsunterschied besteht ebenfalls nicht.

2.2.6. Prüfung der Mittelwerte $\bar{x}_1$ von Normbereich I und und $\bar{x}_2$ von Normbereich II auf Homogenität

Die Prüfung erfolgt analog 2.2.5.

Wie schon aus dem Vergleich der nahe beieinander liegenden Mittelwerte dieser beiden Normbereiche zu erkennen ist, besteht auch nach Prüfung kein signifikanter Unterschied.

Die Berechnung ergibt:

$\hat{t} = 0,9765 < t_{143;\ 0,05} = 1,9767$

2.3. Vergleich der Normbereiche IV und V

2.3.1. Prüfung der Varianzen s_4^2 von Normbereich IV und s_5^2 von Normbereich V auf Homogenität

$\hat{F} = 1,014 < F_{30;\ 12;\ p = 0,05} = 2,47$

Die betrachteten Varianzen sind somit homogen.

2.3.2. Prüfung der Mittelwerte $\bar{x}_4$ von Normbereich IV und $\bar{x}_5$ von Normbereich V auf Homogenität

Da auch in diesem Fall die Varianzen homogen sind, prüfen wir die Nullhypothese analog 2.2.5.

$\hat{t} = 2,127 > t_{41;\ 0,05} = 2,0196$

Die Nullhypothese kann also auf dem geforderten Signifikanzniveau abgelehnt und die Alternativhypothese: Ungleichzeit der Mittelwerte akzeptiert werden.

2.4. Vergleich der Normbereiche I, IV und V

Infolge der Versuchsanordnungen sind die Mittelwerte der Verteilungen IV und V nicht mit den des Normbereichs I vergleichbar. Es kann jedoch untersucht werden, inwieweit sich die jeweiligen Streuungen

unterscheiden.

Es ist also zu prüfen, ob sich die Varianzen

- s_1^2 = 0,09302

- s_4^2 = 0,11221 und

- s_5^2 = 0,11067 signifikant voneinander unterscheiden

2.4.1. Prüfung der Varianzen s_1^2 von Normbereich I und s_4^2 von Normbereich IV auf Homogenität

Die Berechnung erfolgt wieder analog 2.2.1.

$$\hat{F} = 0,829 < F_{60;29;p = 0,05} = 1,73$$

Danach unterscheiden sich die betrachteten Varianzen nicht signifikant.

2.4.2. Prüfung der Varianzen s_1^2 und s_5^2 auf Homogenität

$$\hat{F} = 0,8405 < F_{60;12;p = 0,05} = 2,38$$

Die untersuchten Varianzen sind somit homogen.

2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Berechnungen

Der unter 2.2. durchgeführte Vergleich der Normbereiche I, II und III, welche die Verteilung der CT-Aktivität pro Stuhlprobe darstellen, ergab, daß die breite

Streuung der Werte der CT-Aktivität in zufällig entnommenen Stuhlproben durch die bei Erstellung der Normbereiche II und III erfolgten Veränderungen (Homogenisation der Tagesstuhlportionen vor Entnahme der Proben bei Normbereich II, sowie zusätzlich Mittelung der Aktivitätswerte bei Normbereich III) tendenziell abnimmt, was allerdings erst bei Normbereich III im Vergleich zu I statistisch signifikant ist. Die Mittelwerte der untersuchten Normbereiche dagegen bleiben dadurch unbeeinflußt, was angesichts der durchgeführten Maßnahmen auch zu erwarten war. Die intraindividuellen Unterschiede bezüglich der im Stuhl ausgeschiedenen CT-Aktivität sind also durchaus in der Lage, die Gesamtstreuung signifikant zu beeinflussen (Abb. 9).

Dagegen liegen die Verhältnisse bei dem Vergleich der Normbereiche IV und V umgekehrt. Während die Streuung der pro Tag ausgeschiedenen CT-Aktivitäten als gleich betrachtet werden kann, ist der Unterschied der Mittelwerte signifikant. Die mittlere CT-Tagesausscheidung liegt im Stimulationstest fast doppelt so hoch wie die über drei Tage gemittelte CT-Ausscheidung ohne Stimulation (Abb. 10).

Im Vergleich der Normbereiche I, IV und V ergibt sich, daß bei zwar unvergleichbaren Mittelwerten sich die jeweiligen Streuungen der Verteilungen nicht signifikant unterscheiden, was bedeutet, daß die vorangehende

Stimulation des Pankreas mit Sk und Pz im Vergleich der Verteilungen der gemessenen CT-Aktivitäten weder gegenüber der einfachen Bestimmung der CT-Probenaktivität noch gegenüber der unstimulierten Messung der CT-Tagesausscheidung in der Lage ist, die insgesamt breite Streuung der im Stuhl nachzuweisenden CT-Mengen zu verringern.

2.6. Die einfache CT-Bestimmung bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen

Insgesamt untersuchten wir bei 70 Patienten mit verschiedenen gastro-intestinalen Erkrankungen die CT-Konzentration im Stuhl. Bei acht Patienten erhielten wir erniedrigte Werte, ohne daß eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden konnte, was 11,4 % falsch-positiven Bestimmungen entspricht.

Teilt man die 70 Patienten nach Diagnosen in fünf Gruppen ein, so ergibt sich folgendes Bild:

- Gruppe I : Zustand nach Magenresektion (BI, BII):
3 von 7 Patienten wiesen falsch-positive Werte auf.

- Gruppe II: Erkrankungen der Galle und der Gallenwege (Cholelithiasis, Cholangitis): 2 von 5 Patienten hatten falsch-positive Werte.

- Gruppe III: Lebercirrhose: bei 4 Patienten kein pathologischer Wert.

- Gruppe IV: Morbus Crohn: 3 Patienten, kein pathologischer Wert.

- Gruppe V : Verschiedene andere Erkrankungen:
3 von 51 Patienten mit falsch-erniedrigten Werten, entspricht 6 %.

Eine Übersicht und einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren bezüglich der Häufigkeit des Auftretens

einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei diversen gastro-intestinalen Erkrankungen gibt Tabelle 1.

Bei einem Vergleich der aus der Literatur mitgeteilten Ergebnisse fällt folgendes auf: Die Untersucher, die zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion den Sk-Pz-Test verwenden, finden insbesondere bei Patienten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen einen hohen Anteil pathologischer Testergebnisse, mehr als diejenigen Autoren, die sich der Stuhl-Enzym-Methode bedienen.

Daraus kann man schließen, daß der Sk-Pz-Test die empfindlichere Methode zur Identifizierung einer Ausscheidungsinsuffizienz ist.

Zum anderen scheint das Zusammentreffen von verschiedenen gastro-intestinalen Erkrankungen mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz nicht selten zu sein.

Ansonsten ist die Streuung der von den Autoren angegebenen Anteilszahlen doch recht erheblich.

2.7. Die CT-Bestimmung bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Insgesamt untersuchten wir 10 Patienten mit gesicherter chronisch-rezidivierender Pankreatitis (CP), zwei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Verdacht auf chronische Pankreatitis (massive Steatorrhoe, Besserung der Beschwerden unter Substitutionstherapie, Vorgeschichte), sowie 4 Patienten mit Tumorleiden des Pankreas bzw. der Gallenwege. Die Diagnose chronische Pankreatitis orientierte sich nach 1963 in Marseille erarbeiteten Kriterien, die Amman 1974 (11) nochmals zusammengefaßt hat. (s.Tab.4)

2.7.1. Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl

Von den 12 Patienten mit exokriner Pankreatopathie wiesen 2 Patienten einen falsch-normalen CT-Gehalt des Stuhles auf. Alle 4 untersuchten Patienten mit Tumorleiden des Pankreas bzw. Gallenwege hatten ebenfalls erniedrigte CT-Konzentrationen im Stuhl, so daß sich insgesamt in Prozenten ausgedrückt, 12,5 % falsch-negative Testergebnisse unter Berücksichtigung auch dieser Patientengruppe ergeben.

2.7.2. Bestimmung der CT-Ausscheidung/24 h

Von den insgesamt untersuchten 19 Patienten litten 7 Patienten an einer chronischen Pankreatitis. Davon wies ein Patient eine falsch-normale CT-Tagesausscheidung auf, erhalten als gemittelter Wert über einen Zeitraum von 72h.

2.7.3. Bestimmung der CT-Ausscheidung /24h nach Stimulation mit Sk und Pz (Stimulationstest)

Von den insgesamt untersuchten 11 Patienten konnte bei 8 Patienten die Diagnose chronische Pankreatitis bzw. exokrine Pankreasinsuffizienz gesichert werden. Ein Patient dieser acht erreichte im Stimulationstest eine normale CT-Ausscheidung.

Bei den drei übrigen Patienten, bei denen eine Erkrankung des exokrinen Pankreas nicht gesichert werden konnte, aber angenommen werden muß, fiel der Stimulationstest in zwei Fällen ebenfalls pathologisch aus.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse gibt Tab. 5.

2.8. Zusammenfassung und Vergleich der Ergebnisse

Von 16 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, darunter 12 Patienten mit chronischer Pankreatitis, hatten 14 Patienten eine pathologisch erniedrigte Chymotrysin(CT)-Konzentration im Stuhl, 2 Patienten hatten einen falsch-normalen Wert.

Wählt man als Maß für die Häufigkeit falsch-pathologischer Werte die Anzahl erniedrigter CT-Stuhl-Konzentrationen bei den 70 untersuchten Patienten ohne klinisch gesicherte Pankreasinsuffizienz, so kommt man bei acht falsch-positiven Ergebnissen auf 11,4 % falsch-pathologische Werte. Dieses Ergebnis bestätigt die Auffassung, daß die Bestimmung des CT-Gehalts in zufällig entnommenen Stuhlproben ein befriedigender Parameter für eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist.

Keine wesentlich bessere Aussagekraft hat die Messung der CT-Ausscheidung/24h nach Sammlung des Stuhls über drei Tage und anschließender Berechnung der Mittelwerte. Von sieben untersuchten Patienten hatte ein Patient (K.S.) mit chronischer Pankreatitis einen normalen Wert. Wie Tabelle 8 zeigt, liegen auch die anderen Werte für die CT-Stuhl-Konzentration sowie für die CT-Tagesausscheidung nach Stimulation bei diesem Patienten im Normbereich.

Die normalen Werte bei allen von uns durchgeführten Meßmethoden erklären sich durch das Fehlen einer ausgeprägten

bei diesem Patienten. Leider gelang es aufgrund

anatomischer Schwierigkeiten nicht, bei diesen Patienten einen Sk-Pz-Test durchzuführen, so daß nicht gesagt werden kann, ob trotz röntgenologisch sicher nachgewiesener Verkalkung im Pankreasbereich eine exokrine Insuffizienz tatsächlich vorgelegen hat. Nach Angaben von Sarles und Sahel 1976 (52) findet man bei 5 % der Patienten mit Verkalkungen im Pankreasbereich noch normale Enzymwerte.

Von praktisch wichtiger Bedeutung ist die Beobachtung, daß die Messung der CT-Tagesausscheidung über 72h nicht aussagekräftiger ist als die einfache Bestimmung der CT-Proben-Aktivität. Der von uns benutzte Stimulationstest erbrachte keinen wesentlichen diagnostischen Fortschritt. Von acht Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz hatte ein Patient im Stimulationstest einen Normalbefund. Damit hatte der Stimulationstest ähnlich häufig falsch-negative Ergebnisse wie die anderen beiden CT-Bestimmungen. Eine Verbesserung der Aussagekraft konnte damit also nicht erreicht werden.
Es besteht eine gute Übereinstimmung in den Ergebnissen sowie in der diagnostischen Aussagekraft zwischen den drei von uns angewandten CT-Bestimmungsmethoden, wie aus Tabelle 8 hervorgeht. Nur in einem Fall (Patient K.S.) besteht eine wesentliche Diskrepanz der gemessenen Werte.

Die Ergebnisse lassen sich mit den statistischen Resultaten in gute Übereinstimmung bringen, zeigt doch der Vergleich der Normbereiche I, IV und V, daß bei zwar verschiedenen Mittelwerten die Streubreiten der Verteilungen

sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, (siehe 2.5.). Es ist daher einleuchtend, daß bei gleicher Streubreite der Normalbereiche die Empfindlichkeit der drei verschiedenen Meßverfahren in der klinischen Prüfung ebenfalls eng beieinander liegt.

Bei einem Vergleich der Normbereiche mit den Befunden aus der Literatur ergibt sich für die CT-Konzentration in Stuhlproben eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse, sowohl bei den Normgrenzen als auch beim Mittelwert. Die in µg/g Stuhl angegebenen Werte lassen sich mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors bestimmen, nachdem 1 IU 4,2µg Rinder-CT entspricht. (siehe II, 6.5.) Die von uns festgestellte untere Normgrenze entspricht dem nach 92,4 µg/g Stuhl, der umgerechnete Mittelwert beträgt 393 µg/g Stuhl.

Die CT-Ausscheidung/24h ohne Stimulation ist in Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Werten geringer. Nach Umrechnung in mg/24h beträgt die untere Normgrenze nach unseren Ergebnissen 10,5 mg/24h, der Mittelwert 52,9 mg/24h. Die entsprechenden Werte für den Stimulationstest betragen 90,7 mg/24h für den Mittelwert und 16,3 mg/24h für den unteren Normbereich.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die diagnostische Aussagekraft des Stimulationstestes im Vergleich mit den bisher durchgeführten CT-Bestimmungen im Stuhl nicht größer ist. Die Erfassung einer fortgeschrittenen Pankreatopathie bzw. einer exokrinen Pankreasinsuffizienz konnte mit den bisher angewandten Methoden, insbesondere mit der einfachen Bestimmung der CT-Aktivität in Stuhlproben relativ sicher erfolgen. Finden sich wiederholt pathologisch

erniedrigte Stuhlenzymwerte, kann die Diagnose exokrine Pankrasinsuffizienz mit gemessen an klinischen Kriterien großer Sicherheit gestellt werden .

Somit hat sich nach unseren Erfahrungen die Bestimmung der Stuhl-CT-Konzentration als diagnostisches Hilfsmittel zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bewährt.

IV. Diskussion

1. Zur Methode

Der von uns benutzte Weg zur Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl lehnt sich weitgehend an die von Haverback 1963 eingeführte Methode an. Eine genaue Anweisung findet sich bei Ammann 1974 (1).

Es wurden folgende Modifikationen vorgenommen:

a) Verwendung von 0,1 n NaOH als Titrierlösung, um den Einfluß von aus der Luft absorbiertem CO_2 auszuschalten.

b) Verwendung eines größeren Reaktionsvolumens von konstant 13 ml bei unverändertem Verhältnis von Puffer zu Substratlösung, um Fehlerquellen wie zu geringe Elektrodeneintauchtiefe und eingewirbelte Luftblasen zu beseitigen.

c) Angabe der Enzymaktivität in IU/g Feuchtstuhl.
In Übereinstimmung mit Schneider et. al. (53) geben wir die Enzymkonzentration im Stuhl nicht nach Vergleich mit einer sogenannten Eichkurve in µg/g Feuchtstuhl an, sondern als gemessene Aktivität pro Gramm Stuhl in IU/g, einerseits in Anlehnung an die Empfehlungen der International Union of Biochemistry, andererseits wegen

der Verwendung von bovinem CT als Vergleichsaktivität, was einen Rückschluß auf die im Stuhl enthaltene Menge an humanem CT nicht zuläßt.

Eine Anpassung der Methode an eigene Gegebenheiten ist auch deshalb vertretbar, da es bisher noch keine Übereinkunft über eine optimale Methode zur Messung der CT-Aktivität im Stuhl gibt.

Die von Haverback eingeführte pH-stat-Methode zur Messung der CT-Aktivität (Prinzip: kinetische Enzymaktivitätsmessung) wird fast ausschließlich verwandt, während photometrische Arbeitsweisen, (Prinzip: Endproduktmessung), die sich zur Enzymmessung weitgehend durchgesetzt haben, nur von bisher drei Untersuchern angewandt worden sind (33, 35, 56).
Eine direkte photometrische Bestimmung der CT-Aktivität im Stuhlhomogenat ist nämlich infolge der Trübstoffe nicht möglich. Das sich anbietende Absedimentieren gröberer Partikel ist jedoch mit der Gefahr verbunden, einen großen Teil der im Homogenat enthaltenen Aktivität zu verlieren.
Nach Meinung mehrerer Untersucher und nach unseren eigenen Experimenten ist das im Stuhl enthaltene CT vornehmlich an unlösliche, partikuläre Stuhlbestandteile gebunden. Der in der wässrigen Phase gelöste Anteil ist entsprechend gering. Im einzelnen gibt Dyck 1967 (20) einen Verlust bis zu 90 % der ursprünglichen Aktivität an, Schneider et. al. (53) fanden 1973, daß der Überstand nach Zentrifugation praktisch enzymfrei ist. Roy et al. beobachtete 1967 (50), daß bei einer Zentrifugation mit ca 3000 g der Überstand nur noch ca die Hälfte der Anfangsaktivität besitzt.

Nach eigenen Erfahrungen bewegt sich der Verlust an Aktivität zwischen 40 % und 100 %, wobei im Einzelfall nicht vorausgesagt werden kann, wie hoch der Verlust ausfallen wird.
Aus diesem Grunde scheinen uns Ergebnisse aus Messungen der Stuhl-CT-Aktivität im Überstand nach Zentrifugation, wie sie Löffler et al. 1975 (33) durchführten, nicht verwertbar zu sein, da sie dieser elementaren Tatsache nicht Rechnung tragen.
Die Natur dieser Bindung von CT an unlösliche Stuhlpartikel ist noch unklar. Goldberg et al. (28) vertraten 1969 die Ansicht, daß es sich um eine Protein-Lipid-Bindung handele, die gegenüber äußeren Einflüssen sehr widerstandsfähig ist. Da die Adsorption von Trypsin und CT an fraktionierte Bestandteile von Darmepithelien dieser Bindung sehr ähnlich ist, vermuten die Autoren, daß T und CT sich an abgeschilferte Darmepithelien binden, ohne daß ihre proteolytische Aktivität dabei verloren geht. Schneider et al. hingegen vermuten, daß es sich um eine Bindung von CT an Celluloseteilchen handelt. Inwieweit jedoch diese Bindungsfähigkeit von CT zu seiner relativen Stabilität im Stuhl beiträgt, ist noch unklar.
Die einzige photometrische Methode zur CT-Bestimmung im Stuhl, die dieser Bindung von CT an eine Partikelfraktion Rechnung trägt, wird von F. Willig und W. Körber 1967 (57) angegeben. Sie sedimentieren die Trübstoffe erst nach erfolgter Umsetzung des Substrats ab und messen danach nach einer weiteren chemischen Umsetzung die Konzentration des Reaktionsproduktes. Diese Methode ist bisher nur in der Arbeit von F. Mielke et al. (35) 1975 zur klinischen Anwendung gelangt, wahrscheinlich weil sie chemisch etwas aufwendiger ist.

Einen anderen Weg zur Vereinfachung der Methodik schlagen Robinson et al. (48) 1975 vor. Sie lassen die Reaktion weiterhin im Stuhlhomogenat ablaufen, können jedoch auf die Verwendung einer aufwendigen pH-stat-Apparatur verzichten , indem die Zeit pro pH-Änderung - von pH 7,8 zu pH 7,7 - als Maß der Enzymaktivität genommen wird.

Das methodische Problem der pH-stat-Messung liegt seinerseits darin, daß nicht der Substratumsatz direkt, sondern die im Reaktionsgemisch sich vollziehende pH-Änderung in der Zeit gemessen wird. Wie Rogers et al. 1967 (49) zeigten, hängt diese in starkem Maße von der Pufferkapazität der Lösung ab, welche z. B. von den im Stuhl bei Steatorrhoe enthaltenen freien Fettsäuren beeinflußt wird. Die vergrößerte Pufferkapazität führt dann zur Abnahme der titrigraphisch meßbaren CT-Aktivität im Stuhlhomogenat und kann so einen erniedrigten CT-Gehalt des Stuhls vortäuschen.

In den meisten Fällen ist jedoch nach Ansicht sowohl von Ammam et al. 1968 (13) sowie von Smith et al. 1971 (55) der Einfluß einer Steatorrhoe infolge der gebräuchlichen Verdünnung des Stuhls gering. Smith gibt an, daß erst ab einem Stuhlfettgehalt von 50 % das Trockengewichts ein wesentlicher Einfluß auf die Messung ausgeübt wird. Unsere Berechnungen nach Angaben von Rogers et al. ergeben eine tägliche Stuhlfettausscheidung von ca 90 g pro Tag, welche erreicht werden muß, um einen bedeutenden Hemmeffekt hervorzurufen. Dennoch sollten beim Vorliegen einer Steatorhoe grenzwertige Befunde vorsichtig interpretiert werden.

2. Zu den Ergebnissen

Nachdem von Haverback et al. 1963 die Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl als neue Methode zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion in die klinische Praxis eingeführt worden war, ist die Methode inzwischen von verschiedenen Untersuchern geprüft worden. Bis auf die Arbeiten von Banwell et al. 1965 (14) und einschränkend Wilding et al. 1966 (56) sowie Dürr et al. 1974 (19) fand die Methode ein uneingeschränkt positives Echo und wurde als Suchtest allgemein empfohlen.

Die Mehrheit der Autoren bevorzugte dabei die einfache Messung der CT-Konzentration im Stuhl, da diese ohne größeren Aufwand schnell durchzuführen ist und eine ausreichende Genauigkeit besitzt. Insbesondere Ammann hob in mehreren ausführlichen Arbeiten (10, 11, 12, 13) den Werte der Methode als Suchtest und für die Verlaufskontrolle einer chronischen Pankreatitis hervor.

Dagegen betonen Dyck 1967 (20) sowie Muller et al. 1970 (40), daß erst die Messung der CT-Ausscheidung in der Zeit ein brauchbarer Maßstab der exokrinen Pankreasfunktion ist. Dyck prüfte bei 80 Kindern mit Mukoviszidose und Steatorrhoe die CT-Ausscheidung pro 72h pro kg Körpergewicht und fand eine vollständige Trennung dieser Gruppe von einem Normalkollektiv, also weder falsch-positive noch falsch-negative Werte.
Muller et al. untersuchten bei 11 Patienten mit chronischer

Pankreatitis die CT-Tagesausscheidung/kg Körpergewicht und konnte ebenfalls keine Überschneidung zwischen dem Patienten- und einem Kontrollkollektiv feststellen.
Banwell beobachtete jedoch in einer 1965 durchgeführten Studie (14) an 11 Patienten mit chronischer Pankreatitis keinerlei signifikanten Unterschied der CT-Tagesausscheidung im Vergleich mit einer Kontrollgruppe.
Nach unseren Erfahrungen hat sich die Messung des Stuhl-CT-Gehaltes zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz durchaus bewährt. Zwar scheint die Messung der CT-Tagesausscheidung ein geringfügig besseres Maß der Pankreasfunktion zu sein. Wir sind jedoch mit Ammann der Meinung, daß diese nur in wenigen Fällen mit massiv erhöhtem Stuhlgewicht, insbesondere bei wässrigen Diarrhoen, zur Vermeidung von falsch-positiven Resultaten angebracht ist. Ansonsten ist die Übereinstimmung zwischen der einfachen Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl und der Erfassung der CT-Tagesausscheidung so hervorragend, daß die einfache CT-Bestimmung pro Stuhlprobe ohne größere Fehler als screening-Methode angewandt werden kann.
Nach unseren Ergebnissen muß mit ca 12 % falsch-negativen und ca 11 % falsch-positiven Werten gerechnet werden, was mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist das Ergebnis der Untersuchungen von Gilat et al. 1976 (24), die ebenfalls die Aussagekraft der Stuhl-CT-Bestimmung untersuchten. Sie maßen mit der von Dyck angewandten Methode (20) die CT-Tages-

ausscheidung allerdings unter kontinuierlicher Stuhlmarkierung mittels Kupfer-Isothiocyanat (CuSCN). Gemessen an dem Prozentsatz von im Stuhl wiedergefundenem CuSCN in Prozent der täglich verabreichten Menge korrigieren sie die pro 24 Stunden gemessene CT-Aktivität. Dabei wird bei 50 % im Stuhl wiedergefundenem CuSCN der Wert der gemessenen CT-Aktivität verdoppelt. Die Autoren betonen, daß im allgemeinen die gemessenen CT-Tageswerte zu niedrig liegen, da nicht die gesamte Menge des während des Tages ins Duodenum abgegebenen Chymotrypsins im gesammelten Stuhl erscheint. Mit Hilfe einer kontinuierlichen quantitativen Stuhlmarkierung sei es jedoch möglich, den wahren CT-Gehalt des Stuhles zu ermitteln. In der klinischen Anwendung ist die Empfindlichkeit dieser Methode zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz jedoch gering. Bei zehn von 17 Pankreaskranken fanden Gilat et al. normale Werte, nur drei dieser zehn Patienten litten unter einer milden Steatorrhoe, bei den übrigen sieben Patienten lag keine Malobsorption vor. Bei sechs Patienten mit massiver pankreatogener Steatorrhoe fanden sie keine Überlappung zwischen Normal- und pathologischem Bereich.

Insgesamt konnte keine Verbesserung der Diagnostik im Hinblick auf mäßiger ausgeprägte Formen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz erreicht werden, was mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmt. Der Wert der einfachen CT-Bestimmung im Stuhl wird dadurch nicht in Frage gestellt, sondern bestätigt.

Einschränkend ist jedoch hinzuzufügen, daß die oben gemachten Angaben bezüglich der Sicherheit der Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl nur für die Anwendung dieser Methode auf

Patienten mit chronischer Pankreatitis und ausgeprägter exokriner Insuffizienz gelten. Wie Ammann 1968 zeigte (13), liegt der Prozentsatz falsch-negativer Werte bei der Untersuchung von Patienten mit milder exokriner Insuffizienz, wie sie häufig bei Beginn der chronisch-progressiven Pankreatitis zu beobachten ist, wesentlich höher; so z. B. bei Patienten mit nur isolierter Verminderung der Enzymausscheidung bei 23 % und bei Patienten mit mäßig ausgeprägter Globalinsuffizienz (Bicarbonat- und Enzymsekretion) bei 16 %. Bei Patienten mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz fanden sie nur bei 5 % falsch-negative Werte. Im Mittel wurden bei 60 Patienten 13 % falsch-normale Werte erhoben.

Da in einem großen unausgewählten Patientenkollektiv der Anteil der Patienten mit manifester chronischer Pankreatitis und ausgeprägter exokriner Insuffizienz gering ist, scheint diese beschränkte Aussagekraft der einfachen CT-Bestimmung pro Stuhlprobe für die von Dürr et al. 1974 (19) beobachtete mäßige Korrelation von CT-Bestimmung im Stuhl und Sk-Pz-Test mitverantwortlich zu sein.
Unsere Ergebnisse mit dem Stimulationstest entsprechen weitgehend den mit den beiden anderen Verfahren erzielten Resultaten. Die angestrebte Verbesserung der Aussagekraft konnte nicht erreicht werden. Das trifft besonders bei der Untersuchung von leichtgradiger Pankreasinsuffizienz zu.
In diesem Fall ergaben auch die einfache Bestimmung der CT-Konzentration sowie die Messung der gemittelten Tages-

ausscheidung ohne Stimulation einen normalen Befund.

Auch der Normbereich der CT-Ausscheidung/24 h nach Stimulation mit Sk und Pz wies die gleiche Streuung wie diejenigen der anderen zwei Bestimmungsweisen auf, d. h. die Stimulation mit Sk und Pz konnte den natürlichen Schwankungsbereich der Enzymausscheidung nicht verringern, wie man es analog zum Sk-Pz-Test erwarten würde. Rick zeigte schon 1963 (8), daß die Streuung des Normalbereichs der Enzymsekretion nach Stimulation mit Sk und Pz wesentlich geringer als die der unstimulierten Nüchtern- oder Basalsekretion ist. In unserem Fall des Vergleichs von Normalbereichen der CT-Ausscheidung, gemessen nach exogener Stimulation gegenüber dem endogenen Reiz der aufgenommenen Nahrung, liegen die Verhältnisse jedoch anders. Von verschiedenen Untersuchern (siehe unten) wurde nämlich gezeigt, daß der exogene Reiz mittels i.-v.-Gabe von 1 klinischen Einheit (kU) pro kg Körpergewicht Sk und Pz - Cholezystokinin dem endogenen der aufgenommenen Nahrung keineswegs überlegen, sondern eher als submaximaler Stimulus anzusehen ist, was auch von Otte et al. 1973 (46) festgestellt wurde.
So zeigten Go et al. 1970 (25), daß die intraduodenale Perfusion mit essentieller Aminosäuren (EAA) bei 45 freiwilligen Versuchspersonen den gleichen Enzymausstoß hervorruft wie maximal tolerierte Dosen von exogenem Pz - Cholezystokinin in Höhe von 1,88 - 3,75 pro kg Körpergewicht pro Stunde. Dies konnte von Ertan et al. 1971 (22) sogar mittels einer intrajejunalen Perfusion von EAA bei 15 Probanden bestätigt werden.
Schließlich ergab die von Lurie et al. 1973 (34) durchgeführte

vergleichende Untersuchung, daß eine Testmahlzeit, die Lundh-Mahlzeit, die gleiche Enzymkonzentration im Duodenalsaft erzeugt, wie eine i.v.-Gabe von Sk-Pz; und schon 1971 berichtete H. Worning (58) von der guten Korrelation der Trypsin-Konzentration im Duodenalsaft nach der Lundh-Testmahlzeit zur Trypsin-Konzentration nach Stimulation mit Sk-Pz gemäß dem Sk-Pz-Test. Da man also von einer etwa gleichstarken Stimulation des exokrinen Pankreas, was Nahrungsaufnahme und exogenem Reiz mittels Sk und Pz betrifft, ausgehen muß, nehmen wir dies als Erklärung für die Übereinstimmung der Streubreiten der verglichenen Normalbereiche an. Daß andererseits der Mittelwert der CT-Ausscheidung beim Stimulationstest signifikant höher liegt als derjenige der unstimulierten Kontrollgruppe, führen wir auf die mittels Magnesiumsulfat stark beschleunigte Darmpassage zurück, so daß weniger CT infolge kürzeren Verweilens im Darm inaktiviert wird. Diese Auffassung wird von Amman und Kashiwagi 1966 (12) unterstützt, die bei Normalpersonen mit hohem Stuhlgewicht von über 150 g/die eine erhöhte CT-Ausscheidung fanden, während eine Vergleichsgruppe mit niedrigem Stuhlgewicht von unter 150 g/die eine demgegenüber verminderte CT-Tagesausscheidung besaß. Diese Beobachtung führen die Autoren auf die beschleunigte Darmpassage bei Patienten mit hohem Stuhlgewicht zurück.

Bei Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darmtraktes können die Verhältnisse jedoch anders liegen. Wie Forell et al. in ihrer Arbeit 1969 (23) darstellten, erfordert der Nahrungsreiz auf das Pankreas ein intaktes Zusammenspiel von Magen, Galle und Darm, um maximal wirksam zu sein. Fehlsteuerungen in diesem komplizierten Zusammenspiele wie sie z. B. nach Magenresektion oder bei gestörtem Gallefluß eintreten können, sind durchaus

in der Lage, eine funktionelle Insuffizienz des exokrinen Pankreas hervorzurufen und somit eine organische Beeinträchtigung der Funktion der Drüse vorzutäuschen. Otte et al. zeigten nämlich 1973 (45), daß sich bei 40 % der Patienten mit gestörtem Gallenblasenreflex durch intraduodenale Verabreichung von Rindergalle ein pathologisch ausgefallener Sk-Pz-Test normalisieren läßt. Herzfeld und Kaess teilten 1973 mit (32), daß eine orale Gabe von Pankreasfermenten zusammen mit einer Testmahlzeit eine im Schnitt um 60 % gesteigerte Neubildung und Abgabe von Verdauungsenzymen hervorruft; dies sei für die gute therapeutische Wirksamkeit an sich zu geringer oraler Enzymgabe bei funktioneller äußerer Pankreasinsuffizienz verantwortlich.

Ob sich der Stimulationstest beim Ausschließen dieser funktionellen Pankreaserkrankungen bewähren wird, läßt sich noch nicht sagen. Zum Ausschluß einer echten exokrinen Insuffizienz der Drüse angewandt, besitzt er unserer Meinung nach kaum Vorteile gegenüber den herkömmlichen Arten der CT-Bestimmung im Stuhl. Eine mögliche Verbesserung könnte mit Hilfe der von Gilat et al. vorgeschlagenen kontinuierlichen Stuhlmarkierung mittels Kupfer-Isothiocyanat liegen (siehe oben). Der ohnehin gegenüber der einfachen CT-Bestimmung im Stuhl schon nachteilige größere aparative und arbeitstechnische Aufwand würde allerdings durch die zusätzlich notwendige Quantifizierung des Markierungsstoffes CuSCN noch weiter erhöht.

Einen Ersatz für den Sk-Pz-Test stellen somit alle bisher geprüften Arten der CT-Bestimmung im Stuhl nicht dar. Als Suchtest sollte jedoch die Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl einen festen Platz in der Pankreasdiagnostik einnehmen.

3. Zusammenfassung

An 86 Patienten mit Erkrankungen des Pankreas und anderen Erkrankungen des Gastro-Intestinaltraktes wurde die Bestimmung von CT im Stuhl als Suchtest zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eingesetzt.

Es handelt sich um 16 Patienten mit exkretorischer Insuffizienz des Pankreas, davon 10 Patienten mit chronischer Pankreatitis sowie 70 Patienten mit verschiedenen gastro-intestinalen Erkrankungen, davon gesondert betrachtet 7 Patienten mit Zustand nach Magenresektion, 4 Patienten mit Leberzirrhose, 5 Patienten mit Erkrankungen der Gallenblase und der Gallengänge und 3 Patienten mit einem M. Crohn, insgesamt 19 Patienten, sowie 51 Patienten mit diversen anderen gastro-intestinalen Störungen. Gleichzeitig wurde bei 11 Patienten geprüft, ob sich die Empfindlichkeit und die Aussagefähigkeit der Bestimmung von CT im Stuhl nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin steigern läßt.

Bei 70 Patienten ohne gesicherte Hinweise auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz fanden wir bei 8 Patienten erniedrigte Werte, was 11,4 % falsch-positiven Werten entspricht. Von den 16 Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz hatten 2 Patienten normale CT-Konzentrationen im Stuhl, was 12,4 % falsch-negativen Resultaten entspricht.
Von den 19 gesondert betrachteten Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Gastro-Intestinaltraktes hatten insgesamt 5 Patienten erniedrigte CT-Werte im Stuhl und zwar 3 der 7 Patienten mit Zustand nach Magenresektion und 2 der 5 Patienten mit Cholelithiasis bzw. Cholangitis.
Von den restlichen 51 Patienten mit verschiedenen Störungen des Gastro-Intestinums wiesen 3 Patienten falsch-niedrige Stuhl-CT-Werte auf.
8 der 11 mit dem Stimulationstest zusätzlich untersuchten Patienten litten an einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz, bei einem dieser 8 Patienten fand sich ein falsch-normaler Wert. Stellt man die CT-Bestimmung im Stuhl dem Pankreozymin-Sekretin-Test gegenüber, so hatte einer der 5 mit beiden Verfahren untersuchten Patienten im CT-Test einen abweichend normalen Befund.

Es ließ sich zeigen, daß die einfache Bestimmung der CT-Konzentration im Stuhl sich sehr gut als Suchmethode zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eignet. Methodische Änderungen, wie die von uns erprobte Messung der CT-Tagesausscheidung im Stuhl nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin ergaben keine Verbesserung der Aussagefähigkeit.

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab. 1 Die Funktion des exokrinen Pankreas bei verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen. (Funktionsminderung in %) Angaben der Literatur

Tab. 2 Chymotrypsin (CT)-Konzentration im Stuhl, Normalwerte der Literatur

Tab. 3 Chymotrypsin (CT)-Ausscheidung im Stuhl, Normalwerte der Literatur

Tab. 4 Verzeichnis der untersuchten Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz

Tab. 5 Die Stuhl-Chymotrypsin-Konzentrationen der Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz

Tab. 6 Chymotrypsin-Ausscheidung im Stuhl/24 h nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin in IU/24 h

Tab. 7 Die über 72 h gemittelte CT-Ausscheidung im Stuhl /24 h ohne Stimulation in IU/24 h

Tab. 8 Ergebnisse der Stuhl-CT-Bestimmung von mit mindestens zwei Meßverfahren von uns untersuchten Patienten.

Tab.1 Die Funktion des exokrinen Pankreas bei verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen (Funktionsminderung in %)
Angaben der Literatur

Autoren	Methode	Zustand nach Magenresektion	Cholecysto-Choledochopathie	Leberkrankungen	Dünndarmerkrankungen
Ammann und Kashiwagi 1966	Stuhl-CT	-	-	-	7,7 % (n=13)
Beno et al.	Sekretin-Pankreozymin-(Sk-Pz)Test	20% (n=53)	-	-	-
Forell et al. 1969	Sk-Pz-Test	53% (n=62)	21,8% (n=79)	30,5% (n=259)	-
Nakano et al. 1974	Sk-Pz-Test	-	56% (n=27)	-	-
Novis et al. 1972	Sk-Pz-Test	-	-	-	44,4% (n=9)
Moeller et al. 1974	Stuhl-CT	-	-	2,9% (n=34)	-
Schneider et al. 1974	Stuhl-CT	11,1% (n=18)	22,2% (n=18)	9,1% (n=22)	-
Motaleb et al. 1973	Lundh-Test	36% (n=25)	5,6% (n=18)	11,1% (n=9)	20% (n=15)
Smith et al. 1971	Stuhl-CT	25% (n=32)	-	30% (n=30)	0% (n=5)
Wilding et al. 1966	Stuhl-CT	27,3% (n=11)	-	-	25% (n=12)
eigene Ergebnisse	Stuhl-CT	43% (n=7)	40% (n=5)	0% (n=4)	0% (n=3)

Tab.2 Chymotrypsin-(CT)-Konzentration im Stuhl, Normalwerte der Literatur

Autoren	Zahl der Probanden	Streubereich der Werte	Untere Grenze der Norm	Mittel	Einheit
Ammann und Kashiwagi 1966	n=73	27-12oo	75	225	ug CT/g Stuhl
Ammann et al. 1968	n=1oo	39-1265	12o	29o	ug CT/g Stuhl
Banwell et al. 1965	n=1o3	-	-	35o	ug CT/g Stuhl
Dyck 1967	n=33 (Kinder)	27-75o	-	2o2	U/g Stuhl
Dyck und Ammann 1965	n=96	18-112o	74	234	ug CT/g Stuhl
Brügmann et al. 1973	n=64	13o-54oo	388	1o1o	ug CT/g Stuhl
Löffler et al. 1974	n=18o	34-85o	5o	137	ug CT/g Stuhl
Haverback et al. 1963	n=25	74-12oo	74	34o	ug/CT/g Stuhl
Moeller et al. 1972	n=14	ca. 6-4oo	5,6	ca. 65	IU/g Stuhl
Robinson et al. 1975	n=15	159-746	-	338,2	ug CT/g Stuhl
Schneider et al. 1974	n=55	5,5-251	15	83,2	IU/g Stuhl
Smith et al. 1971	n=11o	48-212o	1oo	45o	ug CT/g Stuhl
Wilding et al. 1966	n=4	61-229	74	-	ug CT/g Stuhl
Willig und Körber 1967	n=64	o-3o9	74	1o6	ug CT/g Stuhl
eigene Ergebnisse	n=3o	1o,7-447	22	93,6	IU/g Stuhl

Tab. 3 Chymotrypsin-(CT)-Ausscheidung im Stuhl, Normalwerte der Literatur

Autoren	Zahl der Probanden	Streubereich der Werte	Untere Grenze der Norm	Mittel	Einheit
Ammann und Kashiwagi 1966	n=4o	2,9-192	7,5	45,1	mg CT pro die
Banwell et al. 1965	n=54	-	-	2o,8 ±o,75	mg CT pro die
Dyck 1967	n=33 (Kinder)	64o-45oo	-	2o67	U/kg KG pro 72 h
		546o-9o5oo	-	3o775	U/72 h
Gilat et al.	n=45	1o.ooo-2oo.ooo	1o.ooo	-	IU/24 h
Muller et al. 1970	n=21	167-6o7	165	317	U/kg KG pro 72 h
Roy et al. 1967 *	n=17	-	-	261,5	mg CT pro die
eigene Ergebnisse ohne Stimulation	n=3o	27oo-92ooo	25oo	126oo	IU/24 h
nach Stimulation	n=13	5.26o-71.4oo	3.9oo	21.6oo	IU/24 h

* Messung der CT-Ausscheidung bei Pat. mit Ileostoma nach totaler Colectomie

Tab. 4 Verzeichnis der untersuchten Pat. mit exokriner Pankreasinsuffizienz

Patient	Diagnose	Diagnose gesichert durch
1) I.W.	chron.Pankreatitis (CP)	Sekretin-Pankreozymin-Test (Sk-Pz-Test)
2) H.L.	CP	Sk-Pz-Test, Verkalkungen
3) W.S.	CP	Sk-Pz-Test, Verkalkungen
4) H.J.	CP	Sk-Pz-Test
5) W.S.	CP	Sk-Pz-Test
6) W.K.	CP	Operation, Histologie
7) K.S.	CP	Verkalkungen, ERCP (Pseudocyste)
8) O.H.	CP	Steatorrhöe, Diabetes mell. ERCP
9) M.T.	exokrine Pankreasinsuff. infolge CP bei primärem Hyperparathyreoidismus	Verkalkungen, Steatorrhöe, endokrinologische Diagnose
10) H.W.	CP	ERCP, Pseudocyste
11) H.B.	CP, Zustand nach BII	Steatorrhöe, Vorgeschichte, Besserung unter Substitutionstherapie
12) C.H.	CP, Zustand nach BI	Steatorrhöe, Vorgeschichte, Besserung unter Substitutionstherapie
13) F.E.	Pankreaskopf-Ca. (metastasierend)	Operation, Histologie
14) H.L.	Zustand nach Whipple-Operation wegen Pankreaskopf-Ca.	Operation, Histologie
15) K.J.	Papillen-Ca.	Operation, Histologie
16) H.M.	Gallengang-Ca. mit Infiltration des Papillenbereichs	Operation, Histologie

Tab. 5 Die Stuhl-CT-Konzentrationen der Pat. mit exokriner Pankreasinsuffizienz
(Pat. von Tab. 4)

Patient	IU/g Feuchtstuhl	Diagnose
1) I.W.	64,8 (normal)	CP
2) H.L.	6,6 (path↓)	CP
3) W.S.	4,8 (path.↓↓)	CP
4) H.J.	1,8 (path.↓↓↓)	CP
5) W.S.	3,2 (path.↓↓↓)	CP
6) W.K.	8,6 (path.↓↓)	CP
7) K.S.	26,7 (normal)	CP
8) O.H.	1,1 (path.↓↓↓)	CP
9) M.T.	1,6 (path.↓↓↓)	CP
10) H.W.	10,1 (path.↓↓)	CP
11) H.B.	1,7 (path.↓↓↓)	CP, Zustand nach B II
12) C.H.	1,1 (path.↓↓↓)	CP, Zustand nach B I
13) F. E.	2,4 (path.↓↓↓)	Pankreaskopf-Ca.
14) H.L.	12,1 (path.↓)	Zustand n. Whipple'scher Operation
15) K.J.	8,2 (path.↓↓)	Papillen-Ca.
16) H.M.	10,2 (path.↓↓)	Gallengang-Ca.

Tab. 6 CT-Ausscheidung im Stuhl/24 h nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin in IU/ 24 h

Patient	IU / 24 h	Diagnose
1.) W.K.	2.8oo (path.↓)	CP
2.) O.H.	74o (path.↓↓)	CP
3.) H.L.	1.5oo (path.↓)	CP
4.) H.B.	96o (path.↓↓)	CP, Zustand nach B II
5.) M.T.	45o (path.↓↓↓)	CP bei Hyperparathyreoidismus
6.) W.S.	3.77o (path.↓)	CP
7.) C.H.	1oo (path.↓↓↓)	CP Zustand nach B II
8.) K.S.	39.4oo (normal)	CP
9.) J.S.	29.8oo (normal)	akut-rezidivierende Pankreatitis
10.) K.H.	3.84o (path.↓)	keine gastroenterologische Erkrankung feststellbar
11.) C.K.	8o (path.↓↓)	Zustand nach B II

Tab. 7 Über 72h gemittelte Chymotrypsin-Ausscheidung im Stuhl/24h ohne Stimulation in IU/24h

Patient	IU/24 h		Diagnose
1) H.L.	1.5oo	(path.↓)	Zustand nach Pankreasresektion (Whipple-Op.)
2) H.L.	129o	(path.↓)	CP
3) W.S.	92o	(path.↓↓)	CP
4) C.H.	9o	(path.↓↓↓)	CP, Zustand nach B II
5) K.S.	1215o	(normal)	CP
6) H.I.	111o	(path.↓)	CP
7) W.S.	131o	(path.↓)	CP

Tab. 8 Ergebnisse der Stuhl-CT-Bestimmung von mit mindestens zwei Meßverfahren von uns untersuchten Patienten

Patient	Stuhl-CT-Konz. in IU/g	CT-Tagesausscheidung in IU/24 h	CT/24h nach Stimulation	Diagnose
1) H.L.	12,1 (path.↓↓)	1.5oo (path.↓)	-	Zustand nach Pankreasresektion
2) W.K.	8,6 (path.↓↓)	-	2.8oo (path.↓)	CP
3) O.H.	11,4 (path.↓)	-	74o (path.↓↓)	CP
4) H.L.	6,6 (path.↓↓)	129o (path.↓)	1.5oo (path.↓)	CP
5) H.B.	1,7 (path.↓↓↓)	-	96o (path.↓↓)	CP, Zustand nach B II
6) M.T.	1,6 (path.↓↓↓)	-	45o (path.↓↓↓)	CP bei Hyperparathyreoidismus
7) W.S.	4,8 (path.↓↓↓)	92o (path.↓↓)	377o (path.↓)	CP
8) C.H.	1,1 (path.↓↓↓)	9o (path.↓↓↓)	1oo (path.↓↓↓)	CP, Zustand nach B II
9) K.S.	26,7 (normal)	12.15o (normal)	39.4oo (normal)	CP
10) J.S.	82,5 (normal)	-	29.8oo (normal)	akut.-rez. Pankreatitis
11) K.H.	27,5 (normal)	-	384o (path.↓)	kein path. Befund
12) H.J.	1,8 (path.↓↓↓)	111o (path.↓)	-	CP
13) W.S.	3,2 (path.↓↓↓)	131o (path.↓)	-	CP
14) C.K.	8,4 (path.↓↓)	-	8o (path.↓↓↓)	Zustand nach B II

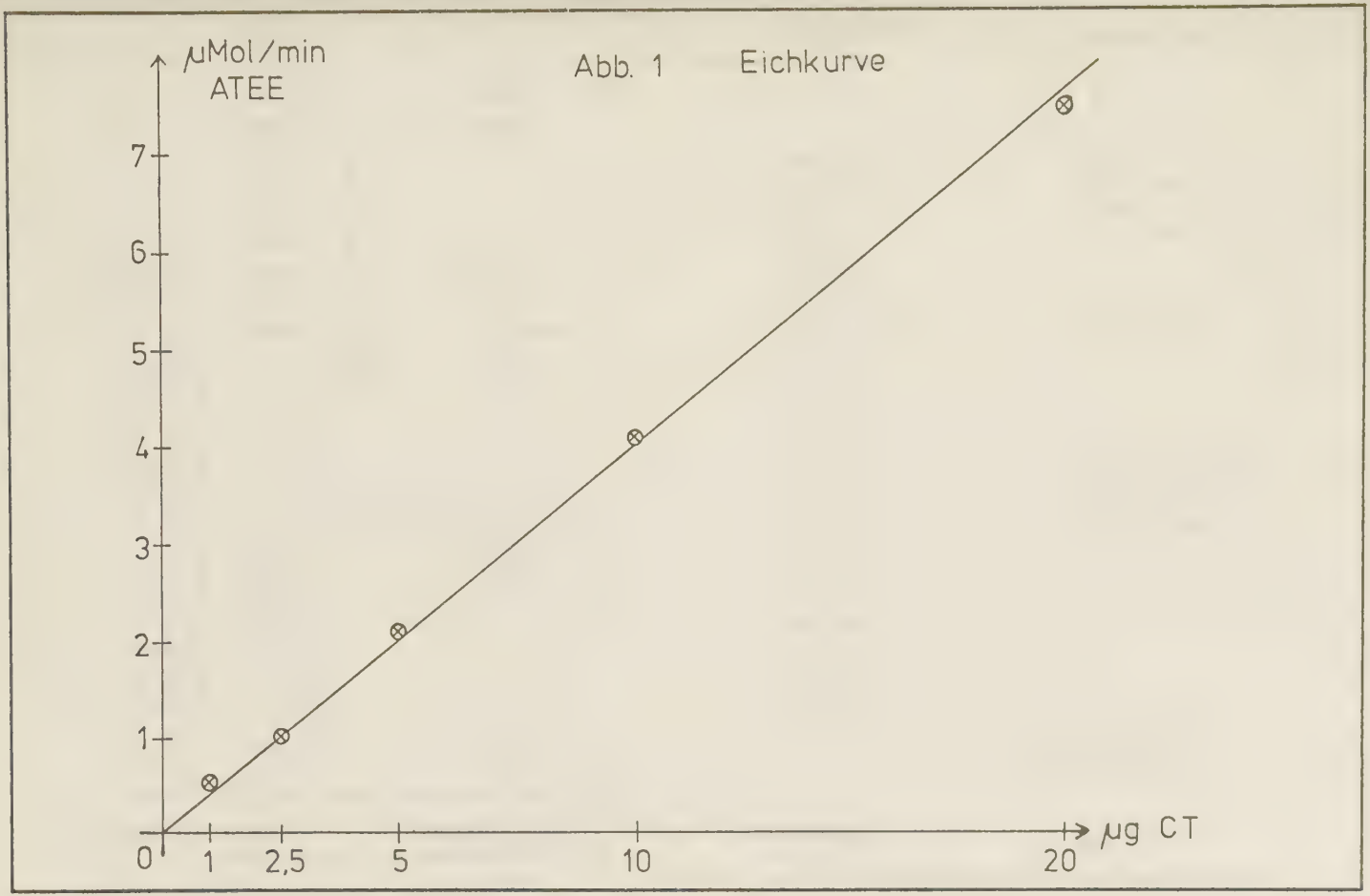


Abb. 1 Eichkurve

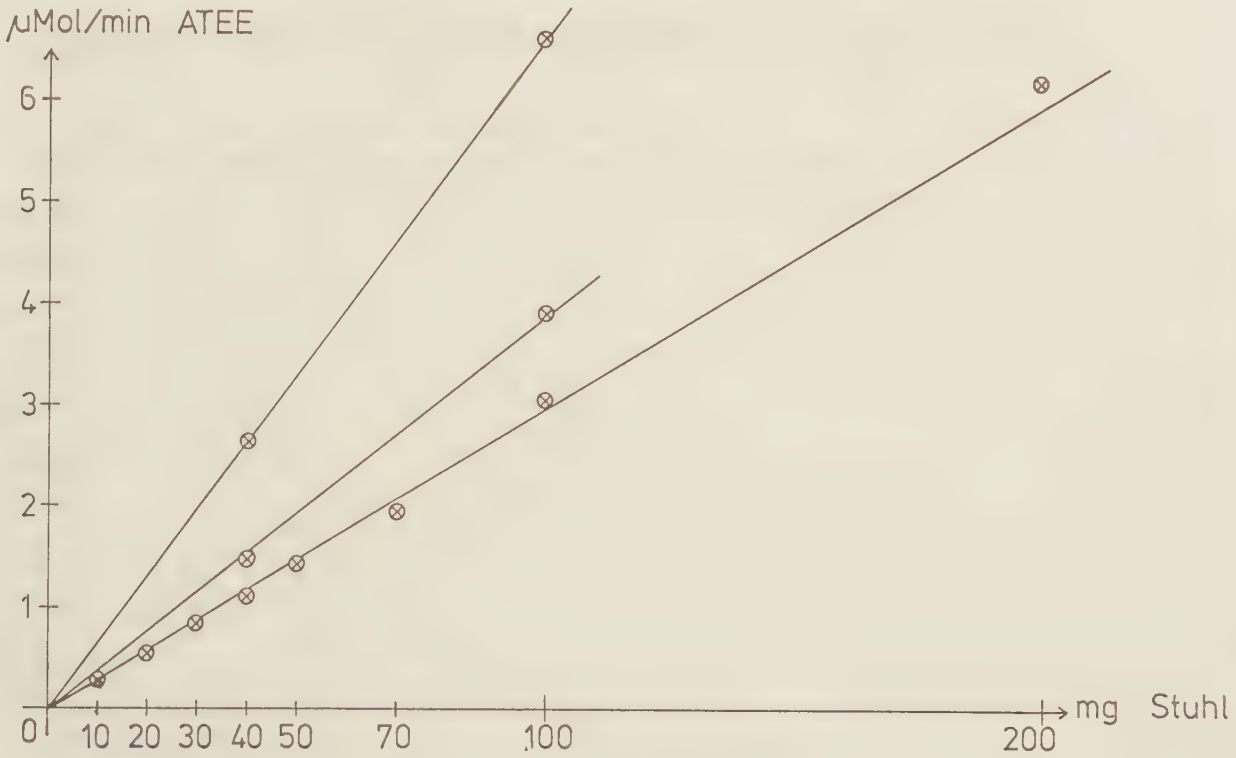


Abb. 2 Stuhlverdünnungsreihen von drei Probanden

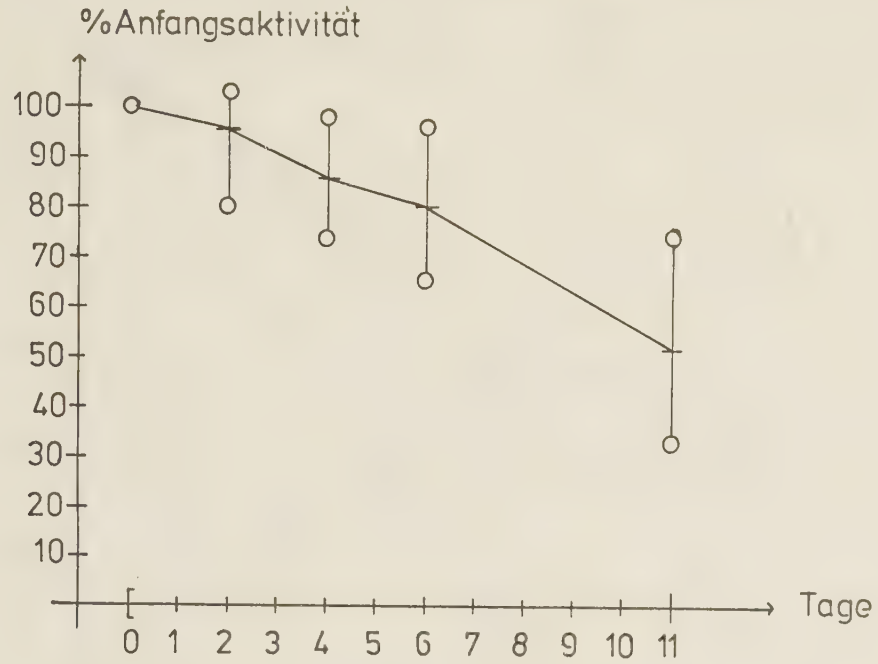


Abb. 3 Aktivitätsabfall von Stuhl-Chymotrypsin bei Zimmertemperatur

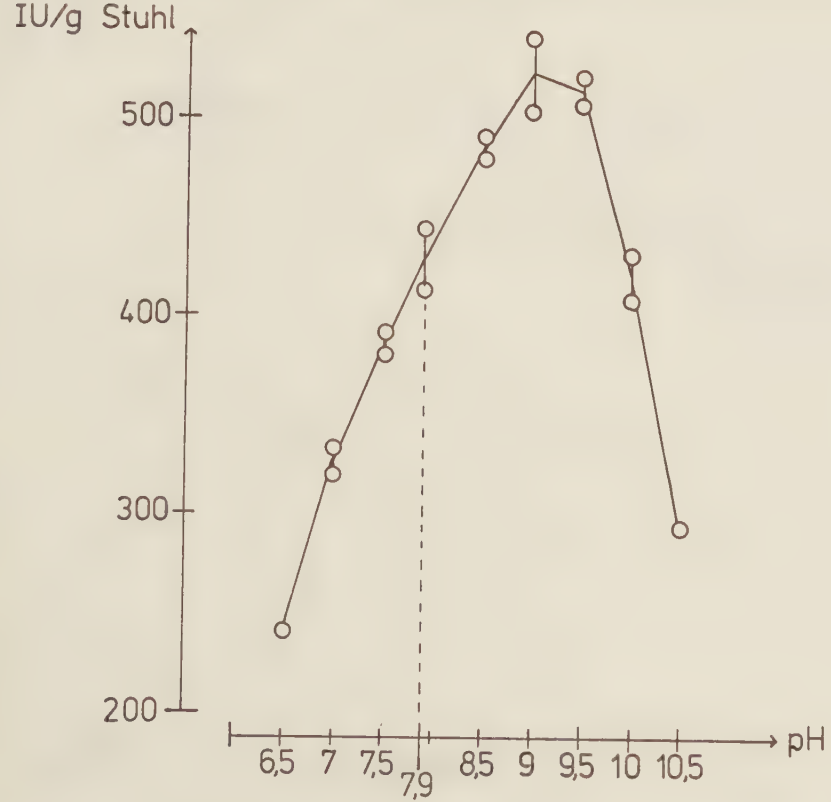
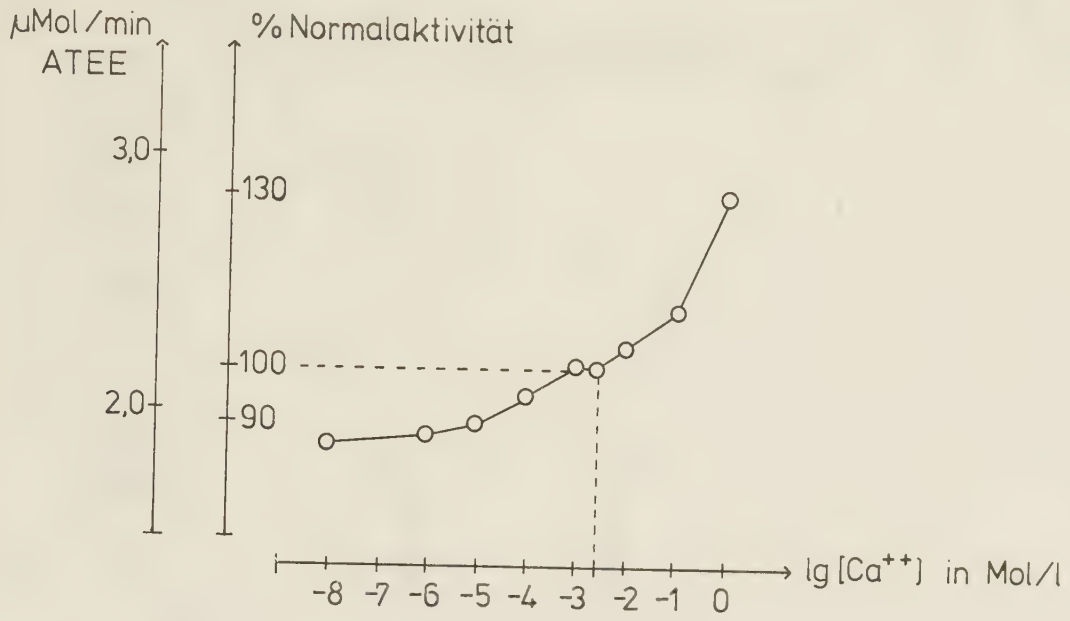


Abb. 4 pH-Abhängigkeit der Chymotrypsin-Aktivität



Abhängigkeit der Chymotrypsin-Aktivität von der Calzium-Konzentration

Abb. 5

Abb. 6 Histogramm

Häufigkeitsverteilung von Normbereich I

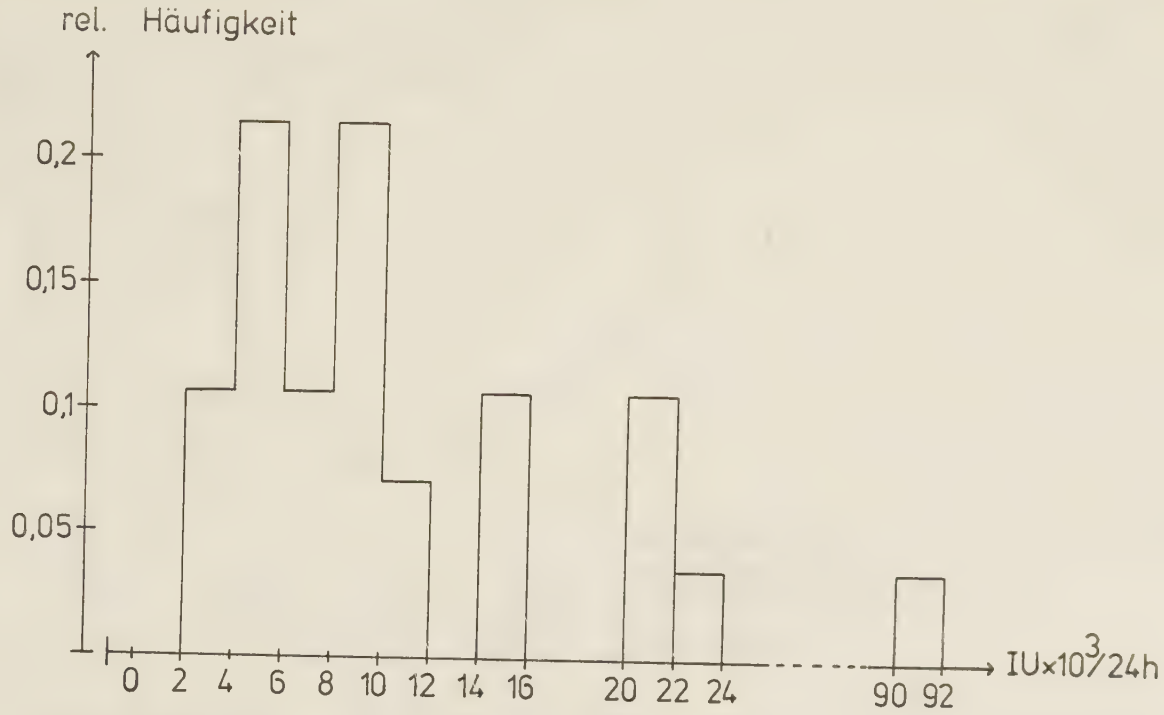


Abb. 7 Häufigkeitsverteilung von Normbereich IV
Histogramm

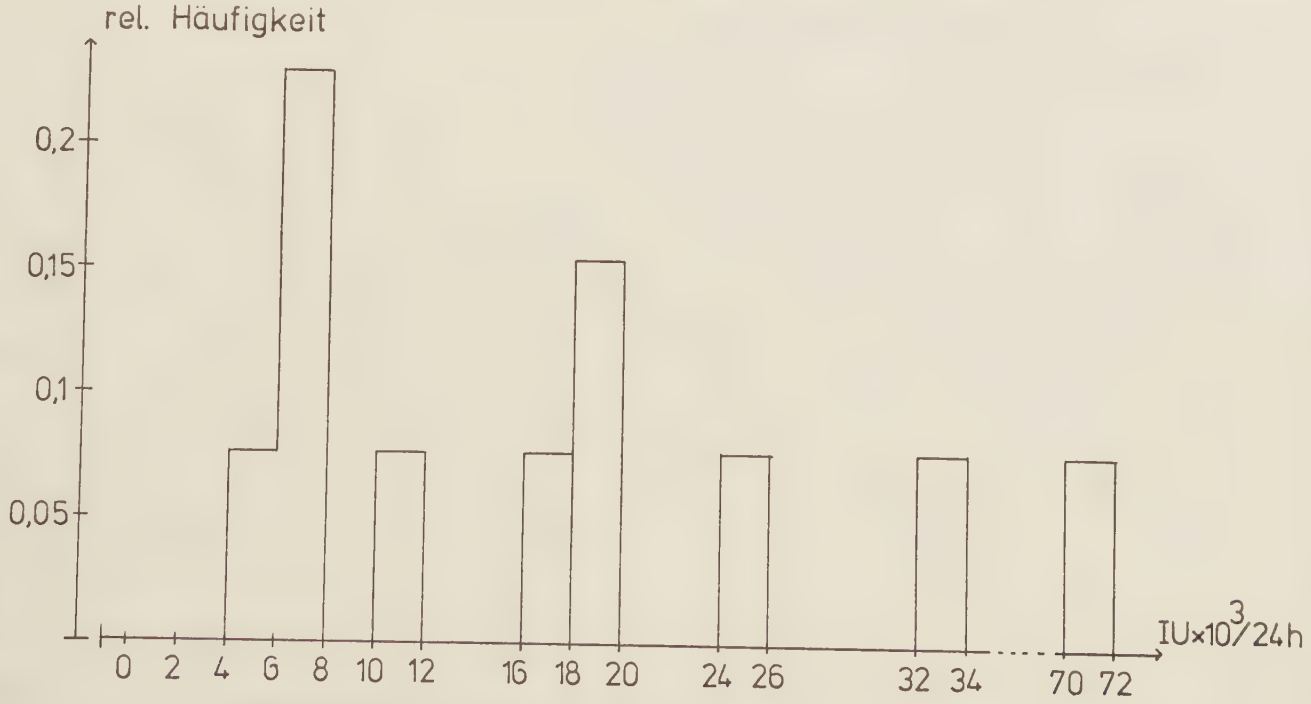


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung von Normbereich V
Histogramm

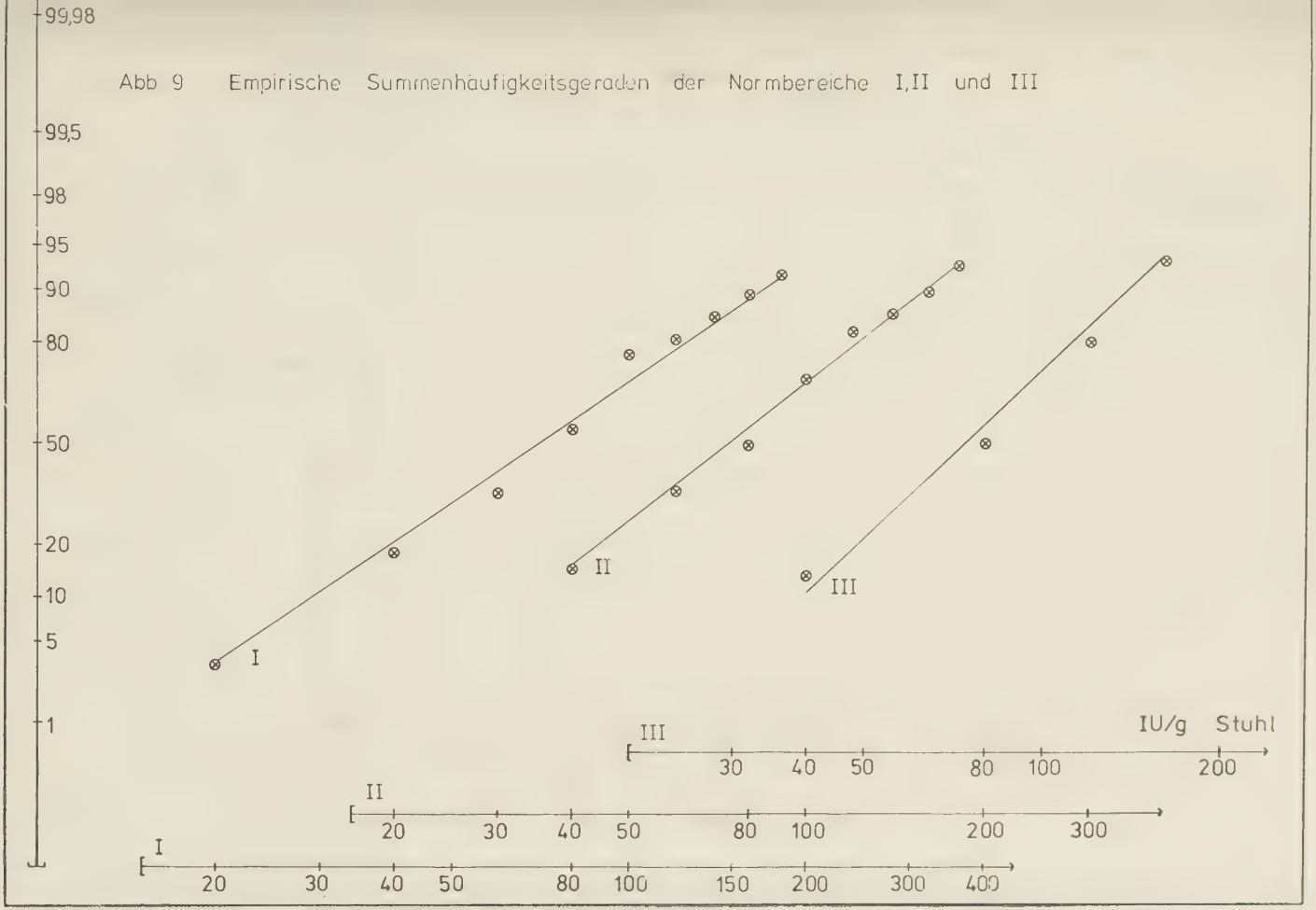
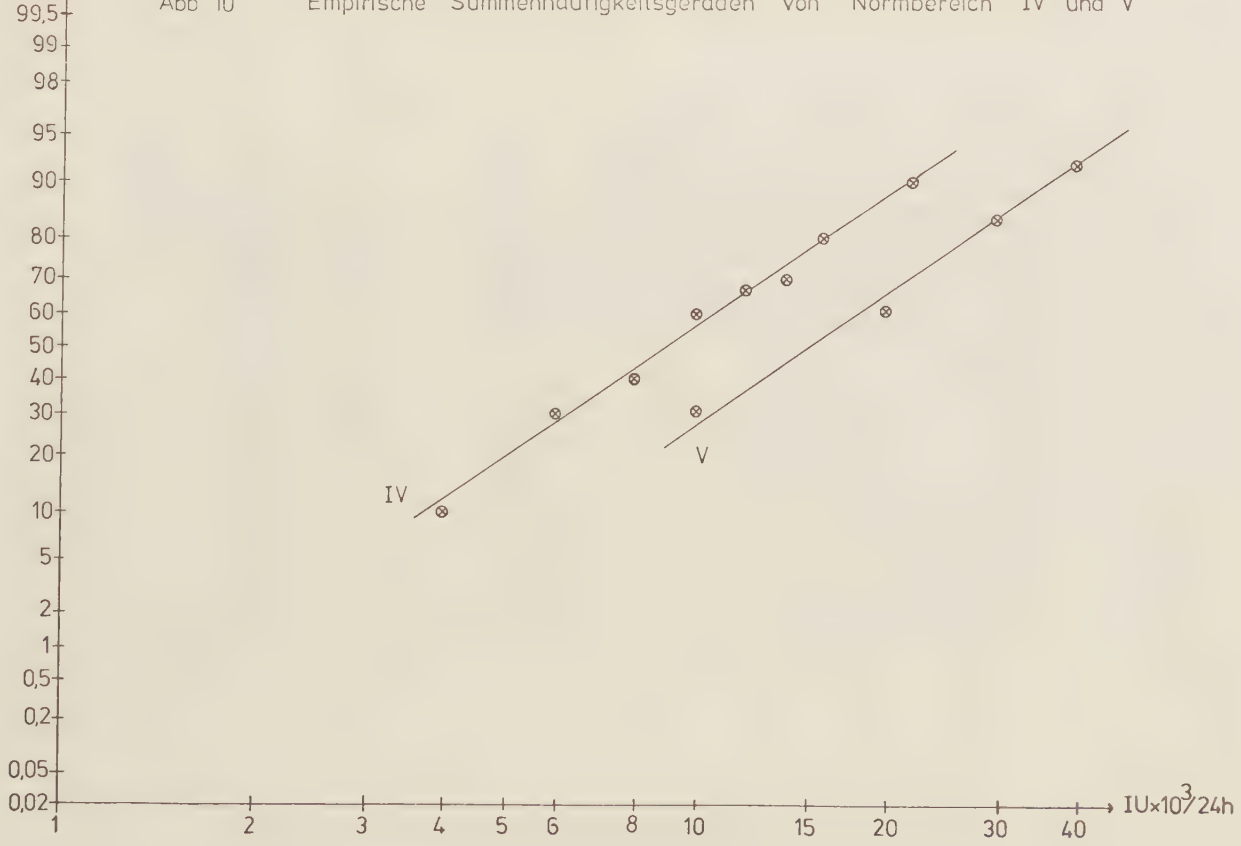


Abb 9 Empirische Summenhäufigkeitsgeraden der Normbereiche I,II und III

Abb 10 Empirische Summenhäufigkeitsgeraden von Normbereich IV und V



V Literaturverzeichnis

A Lehrbücher

I Medizin

1) AMMANN,R. : Die moderne Stuhlenzymmethode als Pankreasfunktionstest. Qualitative titrimetrische Bestimmung der Chymotrypsin- und Trypsinaktivität im Stuhl. In : Malabsorption, Maldigestion, hrsg. von A. ENGLHARDT, H. LOMMEL, Verlag Chemie 1974

2) BARTELHEIMER, H. : Pankreasinsuffizienz. In : Klinische Gastroenterologie, hrsg. von L. DEMLING, Bd. 2 , Thieme, Stuttgart 1973

3) BARTELHEIMER, H. : Pankreas. In : Klinische Funktionsdiagnostik, hrsg. von H. BARTELHEIMER, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1973

4) FORELL, M. M., H. STAHLHEBER, R. PICKART : Anomalien und entzündliche Erkrankungen des Pankreas. In : Innere Medizin in Praxis und Klinik, hrsg. von H. HORNBORSTEL, W. KAUFMANN, W. SIEGENTHALER, Bd. 4, Thieme, Stuttgart 1973

5) MÜLLER-WIELAND, K., W. BERNDT : Pankreasfunktionsdiagnostik. In : Klinische Funktionsdiagnostik, hrsg. von H. BARTELHEIMER, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1973

II Statistik

6) Documenta Geigy : Wissenschaftliche Tabellen, hrsg. von J. R. Geigy AG, 7. Aufl., Basel 1968

7) SACHS, L. : Angewandte Statistik, 4. Aufl., Springer, Berlin 1973

B Monographien

8) RICK, W. : Zur Physiologie und Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas. Habilitationsschrift, Gießen 1963

9) RITTER, U. : Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Thieme, Stuttgart 1971

c Zeitschriften

10) AMMANN,R. : Die Differentialdiagnose zwischen akuter-reversibler und chronisch-progressiver Pankreatitis. Schweiz. Med. Wochenschr. 98 (1968) 744

11) AMMANN,R., A. AKOVBIANTZ, P. DEYLE, P. HAHNLOSER, F. LARGIADER, J. WELLAUER : Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis. Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974) 2057

12) AMMANN,R., H. KASHIWAGI : Pancreatic exocrine insufficiency and proteolytic enzymes in stool. Helv. Med. Acta 3 (1966) 220

13) AMMANN,R., E. TAGWERCHER, H. KASHIWAGI, H. ROSENMUND : Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin assessment for detection of pancreatic disease. Am. J. Dig. Dis. 13 (1968) 123

14) BANWELL, J. G., P. J. LEONARD, R. M. F. LOBO : Measurement of trypsin and chymotrypsin in stools to detect chronic pancreatic disease. Gut 6 (1965) 143

15) BENO, I., Z. KOPEC, M. OVECKA : Die Pankreasfunktion nach der Magenresektion. Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 32 (1972) 383

16) BRÜGMANN, E., L. ROHDE, J. TÖWE, W. TEICHMANN : Kritische Untersuchungen zur diagnostischen Bedeutung der Chymotrypsinbestimmung bei Pankreaserkrankungen. Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 33 (1973) 223

17) CREUTZFELDT,W. : Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70 (1964) 781

18) DRESSLER, J., G. HÖR, G. BUTTERMANN, H. W. PABST : Pankreasfunktionsdiagnostik mit dem ^{75}Selen-Methionin-Test. Münch. Med. Wochenschr. 117 (1975) 237

19) DÜRR, H. K., M. OTTE, M. M. FORELL, J. C. BODE : Kontrollierte Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80 (1974) 546

20) DYCK, W. P. : Titrimetric measurement of fecal trypsin and chymotrypsin in cystic fibrosis with pancreatic exocrine insufficiency. Am J. Dig. Dis. 12 (1967) 310

21) DYCK, W. P., R. AMMANN: Quantitative determination of fecal chymotrypsin as a screening test for pancreatic exocrine insuffiziency. Am J. Dig. Dis. 10 (1965) 530

22) ERTAN, A., F. P. BROOKS, J. D. OSTROW, D. A. ARWAN, C. N. WILLIAMS, J. J. CERDA : Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. Gastroenterology 61 (1971) 686

23) FORELL, M. M., H. STAHLHEBER, M. OTTE : Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß auf die Pankreassekretion. Dtsch. Med. Wochenschr. 94 (1969) 1097

24) GILAT, T., E. GELMAN-MALACHI, O. RONEN : Chymotrypsin output in the stools in pancreatic and other diseases. Am. J. Gastroenterol. 66 (1976) 740

25) GO,V.L. A. F. HOFMANN, W. H. J. SUMMERSKILL : Simultaneous measurements of total pancreatic, biliary and gastric outputs in man using a perfusion technique. Gastroenterology 58 (1970) 321

26) GO,V.L. A. F. HOFMANN, W. H. J. SUMMERSKILL : Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion : potency of specific amino acids and other digestive products. J. Clin. Invest. 49 (1970) 1558

27) GOEBELL, H. : Fortschritte in der Funktionsdiagnostik der Bauchspeicheldrüse. Med. Welt 24 (1973) 888

28) GOLDBERG, D. M., R. CAMPBELL, A.D. ROY : Studies on the binding of trypsin and chymotrypsin by human intestinal mucosa. Scand. J. Gastroenterol. 4 (1969) 217

29) GOLDBERG, D. M., J. K. SALE, A. N. FAWCETT, K. G. WORMSLEY : Trypsin and chymotrypsin as aids in the diagnosis of pancreatic disease. Am. J.Dig. Dis. 17 (1972) 780

30) GOLDBERG, D. M., K. G. WORMSLEY : The interrelationsship of pancreatic enzymes in human duodenal aspirate. Gut 11 (1970) 859

31) HAVERBACK, B. J., B. J. DYCE, P. J. GUTENTAG, D. M. MONTGOMERY : Measurement of trypsin and chymotrypsin in stool. Gastroenterology 44 (1963) 588

32) HERZFELD, U., H. KAESS : Die Beeinflussung der exokrinen Pankreasfunktion durch orale Gabe von Pankreasfermenten. Med. Welt 25 (1973) 51

33) LÖFFLER, A., R. ERNST, S. E. MIEDERER, O. STADELMANN : Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl mit Succinyl-l-Phenylalanin-p-Nitraliniden (Suphepa) in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Med. Klin. 70 (1975) 1755

34) LURIE, B., B. BROM, S. BANK, B. NOVIS, J. N. MARKS : Comparative response of exocrine pancreatic secretion following a test meal and sekretin-pancreozymin stimulation. Scand. J. Gastroenterol. 8 (1973) 27

35) MIELKE, F., H. G. BEGER, T. SCHIROP : Digestive und inkretorische Funktionen nach partieller Duodeno-Pankreatektomie. Dtsch. Med. Wochenschr. 100 (1975) 171

36) MOELLER, D. D., G. D. DUNN, A. P. KLOTZ : Fecal chymotrypsin in alcoholic liver disease. Am. J. Dig. Dis. 19 (1974) 1138

37) MOELLER, D. D., G. D. DUNN, A. P. KLOTZ : Comparison of the pancreozymin-sekretin test and the Lundh test meal. Am. J. Dig.Dis. 17 (1972) 799

38) MOELLER, D. D., G. D. DUNN, A. P. KLOTZ : Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency bei fecal chymotrypsin activity. Am. J. Dig. Dis. 18.(1973) 792

39) MOTTALER, A., P. KAPP, E. C. A. NOGUEIRA, T. D. KELLOCK, H. S. WIGGINS, S. L. WALLER : The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease : a review of five years experience. Gut 14 (1973) 835

40) MULLER, L., Z. S. WISNIEWSKI, J. HANSKY : The measurement of fecal chymotrypsin. Austr. Ann. Med. 1 (1970) 47

41) NAKANO, S., Y. HORIGUCHI, T. TAKEDA, T. SUZUKI, S. NAKAJIMA : Comparative diagnostic value of endoscopic pancreatography and pancreatic function tests. Scand. J. Gastroenterol. 9 (1974) 383

42) NEURATH, H., G. W. SCHWERT : The mode of action of the crystalline pancreatic enzymes. Chem. Revs. Baltimore 46 (1950) 69

43) NOVIS, B. H., S. BANK, I. N. MARKS : The cephalic phase of pancreatic secretion in man. Scand. J. Gastroenterol. 6 (1971) 417

44) NOVIS, B. H., S. BANK, I. N. MARKS : Exocrine pancreatic function in intestinal malabsorption and small bowel disease. Am.J.Dig. Dis. 17 (1972) 489

45) OTTE, M., H. STAHLHEBER, P. LEHNERT, M. M. FORELL : Diagnostischer Wert der Pankreasfunktionsprüfung mit Cholecystokinin/Pankreozymin, Sekretin und Galle. Klin. Wochenschr. 51 (1973) 921

46) OTTE, M., H. STAHLHEBER, M. ZOELCH, M. M. FORELL : Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholecystokinin/Pankreozymin, Sekretin und Galle. Methodik und Normalwerte. Klin. Wochenschr.51 (1973) 915

47) RICK, W. : Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz. Internist 11 (1970) 110

48) ROBINSON, P. G., P. A. SMITH, R. B. ELLIOT : A simple method for the quantitative determination of stool trypsin and chymotrypsin. Clin. Chim. Acta 62 (1975) 225

49) ROGERS, A. I., P. S. BACHORIK, D. A. VLOEDMAN, M. H. KALSER : The effect of lipid on chymotrypsin assay in stools. Am. J. Dig. Dis. 12 (1967) 664

50) ROY, A. D., R. CAMPBELL, D. M. GOLDBERG : Effect of diet on the trypsin and chymotrypsin output in the stools of patients with an ileostomy. Gastroenterology 53 (1967) 584

51) SALE, J. K., D. M. GOLDBERG, B. THJODLEIFSSON, K. G. WORMSLEY : Trypsin and chymotrypsin in duodenal aspirate and faeces in response to cholecystokinin-pancreozymin. Gut 15 (1974) 132

52) SARLES, J., J. SAHEL : Pathology of chronic calcifying pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 66 (1976) 117

53) SCHNEIDER, R., H.K.DÜRR J. C. BODE : Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974) 1449

54) SCHNEIDER, R., H. K. DÜRR, J. C. BODE : Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl als Suchtest für eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973) 859

55) SMITH, J. S., I. EDISS, M. A. MULLINGER, A. BOGOCH : Fecal chymotrypsin and trypsin determinations. J. Canad. Med. Assoc. 104 (1971) 691

56) WILDING, P., J. G. BANWELL, W. T. COOKE : Fecal enzyme assay as an aid to the diagnosis of pancreatic insufficiency. Am. J. Dig. Dis. NS 11 (1966) 722

57) WILLIG, F., W. KÖRBER : Eine Methode zur Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl mit Aminosäure-p-nitroaniliden. Z. Gastroenterol. 5 (1967) 33

58) WORNING, H. : The pancreatic secretion of amylase as compared to the amylase concentration in the intestinal contents after ingestion of a meal. Scand. J. Gastroenterol. 6 (1971) 257

Herrn Professor Dr. G. Strohmeyer, der mir das Thema für die vorliegende Arbeit stellte und mich bei ihrer Ausführung stets bereitwillig unterstützte, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. R. Thienhaus danke ich für die Einführung in die Methodik sowie für die ständige Hilfestellung und Mitarbeit.

Herrn Professor W. Rick und Herrn Privatdozent Dr. Fritsch danke ich für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit bei der Ausführung meiner Untersuchungen.

Weiterhin bin ich allen Laborangehörigen der Klinik, insbesondere Frau Schütte und Frau Gohl dankbar für die Unterstützung meiner Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 10. April 1947 wurde ich als jüngstes von drei Kindern in Altena/Westf. geboren. Mein Vater war der Apotheker Heinrich Tennie, der plötzlich und unerwartet am 14.6.73 verstorben ist. Meine Mutter ist Gertrud Tennie, geb. Eikelmann.

Im Frühjahr 1953 wurde ich in die städtische Volksschule Altena eingeschult. 1956 zog ich mit meinen Eltern nach Remscheid um, wo ich seit 1957 das staatliche Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium besuchte. Dort bestand ich am 25.2.66 die Reifeprüfung. Anschließend wurde ich für ein Jahr zu Bundeswehr eingezogen.

Zum Sommersemester 67 immatrikulierte ich mich für Zahnmedizin an der Philipps-Universität Marburg. 1970 wechselte ich zur Humanmedizin und bestand am 9.8.74 in Marburg die ärztliche Prüfung.

Ab dem 15.11.74 arbeitete ich als Medizinalassistent in der II.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf. Meine interne Medizinalassistentenzeit dort dauerte bis zum 30.6. 75. Am 30.5.75 wurde mir von der Universität Düsseldorf ein Graduiertenstipendim gewährt, welches sich vom 1.7.75 bis zum 29.2.76 erstreckte. Danach war ich seit dem 1.4.76 für sechs Monate als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Johanniter-Krankenhauses in Radevormwald tätig.

Am 27.9.76 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Seitdem bin ich als Assistenzarzt in der I.Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Remscheid beschäftigt.

Am 27.4.73 heiratete ich die Studentin der Rechte Jutta Bongartz. Am28.9.73 wurde unsere Tochter Anne-Katherina geboren.

Ich strebe die Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin an.